[redacted] [redacted]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-106899- -00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:49:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 628

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE BENZOFURANO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO OSAKA, JAPON

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-106899- -00000-0000
Fecha: 2011-08-23 11:49:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 628

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka,
Japón

Domicilio: Osaka,
Japón

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Tetsuya TSUKAMOTO**
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 5320024,
Japón

2. **Takeshi WAKABAYASHI**
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
26-1, Muraokahigashi 2-chome,
Fujisawa-shi,
Kanagawa 2510012,
Japón

3. **Taiichi OHRA**
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
26-1, Muraokahigashi 2-chome,
Fujisawa-shi,
Kanagawa 2510012,
Japón

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2010/054286 Fecha: 09 de marzo de 2010
Publicación Internacional No. WO 2010/104194 A1 Fecha: 16 de septiembre de 2010

6 Título (54)

DERIVADOS DE BENZOFURANO

7 Clasificación Internacional (51) C07D 307/079

8 Prioridad SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP	10 de marzo de 2009	2009-056719

9

Comprobante de pago No.: 11-0073177 **Fecha:** 29 de julio de 2011
Comprobante de pago No.: 11-0078835 **Fecha:** 16 de agosto de 2011
Comprobante de pago No.: 11-0078861 **Fecha:** 16 de agosto de 2010
Comprobante de pago No.: 11-0078948 **Fecha:** 16 de agosto de 2011

10

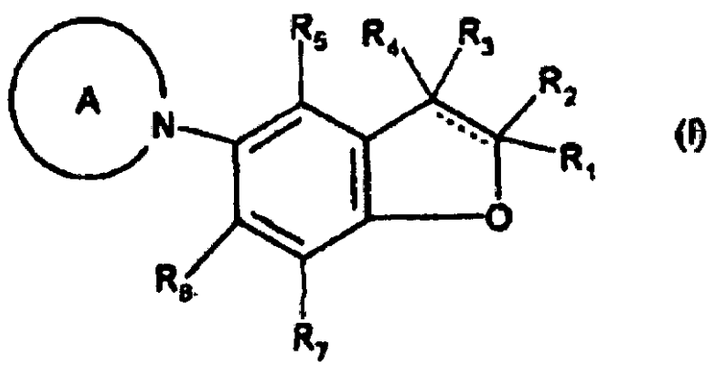
Anexos:

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 571.000.oo.
- [x] Comprobante de pago por 24 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $648.000.ooo.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poder de la sociedad **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.**
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/104194 A1.
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [x] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



(I)

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/1041194 A1

   Descripción:

   Páginas 563 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 34

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de dirección del inventor **Tetsuya TSUKAMOTO**

4. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de dirección del inventor **Takeshi WAKABAYASHI**

5. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de dirección del inventor **Taiichi OHRA**

6. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

5

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

14656
0 8085

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, exercising jurisdiction or not, especially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Courts, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, plant varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights: b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights, actions and suits instituted by me (us) or against me (us); and in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. - COLOMBIA
10 ABR 2011
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA

© CAVELIER ABOGADOS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

16 AGO 2011

NOTARIO ENCARGADO

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodríguez
NOTARIA (E)
NOTARÍA SEXTA DE BOG

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D. Signature
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 AGO 2011
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez D.
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE B

© CAVELIER ABOGADOS


COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 AGO 2011
NOTARIO ENCARGADO DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 AGO 2011
NOTARIO ENCARGADO

Kiyoomi Fujita

Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau

REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

16 AGO 2011

NOTARIO ENCARGADO

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodríguez
NOTARIA
NOTARÍA SEXTA DE BOG

8

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Kiyoomi FUJITA

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. DEC. 17 2001

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 04149

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOT. D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

16 AGO 2011

NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA

Mabel Andrea Rodriguez

NOTARIA (E)

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

9

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成１６年 第　334　号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役　知的財産部長 秋元浩は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成　16　年　12　月 14　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（帝人殖産ビル内）

公証人　**藤田清臣**　役場において

大阪法務局所属

公証人

藤田清臣

COTEJO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 AGO 2011
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez D.
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA


COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 AGO 2011
NOTARIO ENCARGADO
REPÚBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Enriquez
NOTARIA SEXTA DE BO
NOTARÍA SEXTA DE BO

10

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX : (06)6944-6248 TEL : (06)6944-~~5412~~ 6411
URL : http://www.osaka.cci.or.jp/

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was Takeda Chemical Industries, Ltd. until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

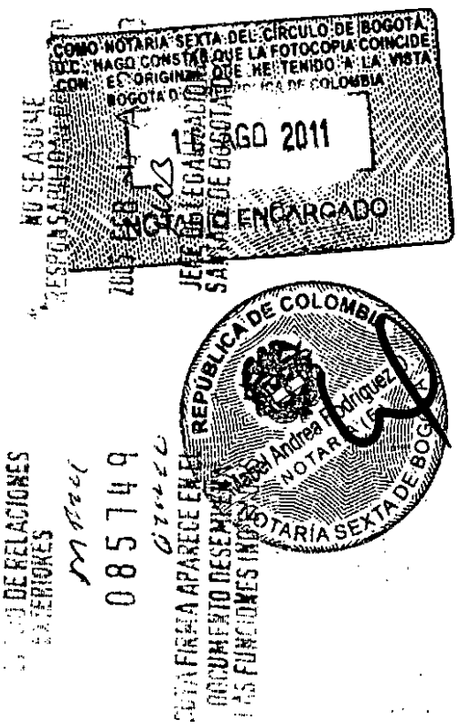
The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C.
16 AGO 2011
NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

AM0009149



EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento , es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares)

Derechos: US$23.oo

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

総第 3603 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登簿 第 334 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成 16 年 12 月 17 日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE CONTIENE 1 HOJA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 AGO 2011
NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez D.
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

12

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMIMTED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 AGO 2011
NOTARIO ENCARGADO

REGISTRO NÚMERO **334** / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. [illegible] OMBIA
16 AGO 2011
NOTARIO ENCARGADO

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 oct[illegible]

1. País: **JAPÓN**

   Este documento público

2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA

3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el **No. 085749** expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
05 AGO 2011
NOTARIO ENCARGADO

Es traducción fiel y completa de la copia que se adjunta en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-0001-0

REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) QUE APARECE(N) EN EL PRESENTE DOCUMENTO CONCUERDA(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005

COREA JURIS CIVILIS

REPUBLICA DE COLOMBIA
Pablo Medina
Notario Sexto
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

313395

FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA S FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

16 AGO 2011

NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez
NOTARIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

15

Certificado

5. en **Osaka** 6. DIC 17 DE 2004

7. por el **Ministerio de Relaciones Exteriores**

8. **No. 04149**

DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. **Sello/estampilla** 10. **Firma:**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES · JAPÓN ·

Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-~~6412~~ 6411
URL: http://www.osaka.cci.or.jp/

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 AGO 2011
NOTARIO ENCARGADO

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA BOGOTA

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Diego Fernando
COINCIDE(N) CON LA FIRMA INSCRITA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005

CODEX JURIS CIVILIS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:39

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313394

APARECE EN EL
TO DESEMPEÑA
CIONES INDICADAS

DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

16 AGO 2011

NOTARIO ENCARGADO

COLOMBIA

NOTARÍA SEXTA DE BOG

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA B, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

16

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. N° 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. DE [illegible] DE COLOMBIA
16 AGO 2011
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C. 05 NOV 2009

Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron) Emilio Barrera
Williamson Luis Clemencia
Cruz de Ruiz

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
438019 T.P. 31924
80456344 T.P. 23565

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Barrera
Luz Clemencia Cruz de Ruiz

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 AGO 2011
NOTARIO ENCARGADO

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez
NOTARIA
NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
16 September 2010 (16.09.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/104194 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 307/79 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
C07D 307/80 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
C07D 307/81 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01) *C07D 493/10* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
C07D 407/04 (2006.01) *A61K 31/551* (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/JP2010/054286

(22) International Filing Date:
9 March 2010 (09.03.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2009-056719 10 March 2009 (10.03.2009) JP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **TSUKAMOTO, Tetsuya** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). **WAKABAYASHI, Takeshi** [JP/US]; 12B Downing Square, Guilderland, New York, 12084 (US). **OHRA, Taiichi** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP).

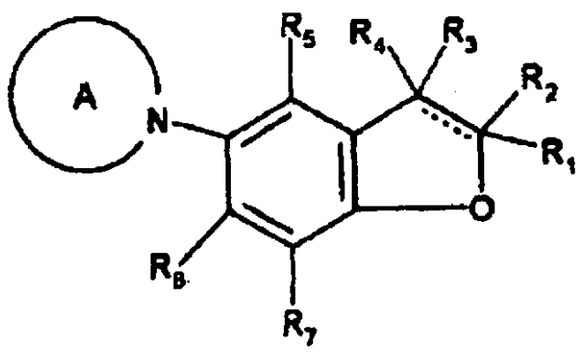
(74) Agents: **KOBAYASHI, Hiroshi** et al.; ABE, IKUBO & KATAYAMA, Fukuoka Bldg. 9th Fl., 8-7, Yaesu 2-chome, Chuo-ku, Tokyo, 1040028 (JP).

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

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

[Continued on next page]

(54) Title: BENZOFURAN DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: The present invention provides a compound represented by the following formula (I): wherein: Ring A represents an optionally substituted piperazine ring, an optionally substituted morpholine ring, or an optionally substituted homopiperazine ring; R_1 and R_2 are the same or different from each other, and represent a hydrogen atom or optionally substituted lower alkyl; R_3 and R_4 are the same or different from each other, and represent a hydrogen atom or halogenated or non-halogenated lower alkyl; R_5 to R_7 are the same or different from each other, and represent a hydrogen atom, hydroxy, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, an optionally substituted aromatic heterocyclic ring, optionally substituted amino, or acyl; and represents a single bond or double bond, wherein R_2 and R_3 do not exist when carbon atoms respectively adjacent to R_2: and R_3 form a double bond, and there is no case where all of R_1 to R_7 are hydrogen atoms, and R_1 and R_2; may form a ring together with an adjacent carbon atom; or a salt thereof.

WO 2010/104194 A1

WO 2010/104194 A1

Published:

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

DESCRIPCIÓN

DERIVADOS DE BENZOFURANO

CAMPO TÉCNICO

La presente invención hace referencia a los derivados de benzofurano y a un agente farmacéutico que los contiene. Más específicamente, la presente invención hace referencia al compuesto que tiene excelentes actividades farmacológicas tales como una actividad realzadora de la actividad del factor neurotrófico, una actividad mejoradora del metabolismo de glucosas, una actividad inhibitoria de la muerte celular neuronal, una actividad estimulante de la neurogénesis, una actividad estimulante de la regeneración neuronal, una actividad mejoradora del metabolism de glucosas, una actividad inhibitoria del beta (β)-amiloide, una actividad inhibitoria de tau y tau fosforilada, una actividad mejoradora de la función cognitiva y similares, que es efectivo como agentes profilácticos y terapéuticos para trastornos del sistema nervioso central y similares.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA PREVIA

Los trastornos neurodegenerativos son trastornos progresivos que causan daños destructivos tales como la muerte

de las células nerviosas. Como trastornos neurodegenerativos principales, se han conocido trastornos del sistema nervioso central tales como Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington y similares, y neuropatías periféricas representadas por la neuropatía diabética. Muchas de estas están relacionadas con la vejez y, de hecho, su comienzo aumenta con la edad, mientras que también existen algunos casos en que comienzan incluso a una edad mediana e incluso a una edad menor.

Como un resultado de estudios de la estructura y función cerebral, los roles de los neurotransmisores y factores neurotróficos y etc., se han gradualmente elucidado, pero muchos aspectos de las causas de las enfermedades neurodegenerativas aún permacenen desconocidas. Para la enfermedad de Parkinson, su relación con un neurotransmisor específico, a saber dopamina, se ha clarificado, mientras que se ha utilizado L-DOPA que es el precursor de dopamina como un fármaco para reducir los síntomas nerviosos y para recuperar la función. Sin embargo, L-DOPA no suprime el progreso de la neurodegeneración, y el efecto de L-DOPA se pierde en forma gradual con un progreso de la condición patológica, a saber

la degeneración y pérdida de la neuronas dopaminérgicas. Asimismo, la enfermedad de Alzheimer es un trastorno causado por la degeneración y pérdida de una variedad de células nerviosas tales como células neuronales acetilcolinérgicas, células neuronales de tipo monoamina, y similares, y causa el depósito de placa senil o el cambio en las neurofibrillas. Como sus fármacos, se han comercializado inhibidores de colinesterasa o memantina, que es un antagonista de NMDA. No obstante, al igual que L-DOPA para la enfermedad de Parkinson, aún existen terapias sintomáticas para aumentar la temporalidad de los síntomas nerviosos. A este respecto, no se han reportado fármacos que pueden proteger las células neuronales a partir de la toxicidad de los factores que causan la muerte celular que incluyen enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson y que pueden inhibir el progreso de los trastornos neurodegenerativos.

Además, se considera que la muerte celular en los trastornos neurodegenerativos es causada por la toxicidad de los factores que son intrínsecos a las enfermedades respectivas y, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, la β-amiloide endógena se considera un factor que causa la muerte celular. La β-amiloide es una proteína constituyente

de la placa senil, que es una característica neuropatólogica a observan en el cerebro de un paciente que sufre de enfermedad de Alzheimer, y está compuesta por 40 a 43 aminoácidos. Se ha descubierto que la adición de esta β-amiloide a un sistema de cultivo principal de células nerviosas del hipocampo causa la muerte de las células nerviosas [véase, Documento de No Patente N° 1] y, también, se ha descubierto que la coagulación de β-amiloide es indispensable para la expresión de su toxicidad y similares [véase, Documento de No Patente N° 2 y 3]. Para el mecanismo de expresión de la toxicidad de β-amiloide, se ha creído que 1) la β-amiloide forma un canal iónico para permitir un influjo de iones de calcio, 2) la β-amiloide acelera la generación de radicales libres, 3) la β-amiloide activata la tau proteína quinasa I (TPK-I)/glicógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK-3β) y promueve la fosforilación de tau, 4) la β-amiloide activa la microglia, a partir de la que se segrega la neurotoxina, y similares. Recientemente, se ha elucidado que los factores neurotróficos tales como IGF-1 (factor de crecimiento de tipo insulina), NGF (factor de crecimiento nervioso), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), GDNF (factor neurotrófico derivado de la línea celular glial) y similares inhiben la

apoptosis de las células nerviosas causada por la β-amiloide y la muerte celular (apoptosis) es causada por la disfunción de la cascada de la señal del factor nutricional [véase, Documento de No Patente N° 4]. Con respecto a estos, se ha reportado que IGF-1 (factor de crecimiento de tipo insulina 1) fosforila por señal Akt, también denominada proteína quinasa B (PKB), vía fosfatidilinositol-3'-quinasa (PI3 quinasa: PI3K), y la Akt activada fosforila un sustrato tipo Bad o glicógeno sintasa quinasa 3b (GSK-3β) y similares para inhibir la muerte de las células neuronales. Como un mecanismo, se torna evidente que la inhibición de GSK-3β basada en la activación de la PI-3 quinasa está involucrada [véase, Documentos de No Patente N° 5 a 7]. Cuando se inhibe la PI-3 quinasa por β-amiloide y se activa la TPK-I/GSK-3β, se inhibe la piruvato dehidrogenasa (PDH), afectando así el sistema de reacción sintética de acetilcolina para reducir el contenido de acetilcolina. Esto está de acuerdo con una observación de que el contenido de acetilcolina se reduce en el cerebro de un paciente que sufre de enfermedad de Alzheimer. Por el contrario, se espera que la activación de la PI-3 quinasa puede lograr no sólo la prevención de la muerte de las células nerviosas sino también un aumento en el contenido de

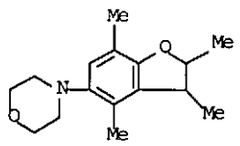
acetilcolina en el cerebro, mejorando así los síntomas nerviosos. Además, se espera que la inhibición de TPK-I/GSK-3β pueda aumenttar la utilización de glucosa intracerebral, que se reduce en la enfermedad de Alzheimer [véase, Documentos de No Patente N° 7 y 8]. Además, también se ha reportado la correlación entre el metabolismo de glucosas y la función cognitiva [véase, Documento de No Patente N° 9] y se espera que la mejora del metabolismo de glucosas en el cerebro también pueda mejorar la función cognitiva del cerebro.

Como un compuesto útil para la profilaxis o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central o trastornos cerebrales, los compuestos de benzofurano son públicamente conocidos (por ejemplo, véase, Documentos de Patente N° 1 a 7). Además, también es públicamente conocido el hecho de que ciertos tipos de compuestos de benzofurano tienen una actividad de promover el crecimiento y la diferenciación de las células progenitoras neuronales (por ejemplo, véase, Documentos de Patente N° 2 y 4).

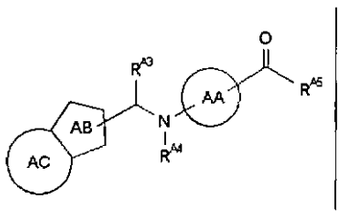
Además, también es públicamente conocido el hecho de que los compuestos de benzofurano tienen un uso médico distinto al uso para los trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, véase, Documentos de Patente N° 8 y 9 y Documento

de No Patente N° 10).

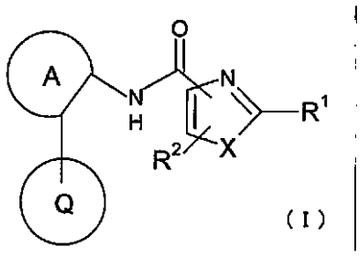
El Documento de No Patente N° 10 divulga el siguiente compuesto:



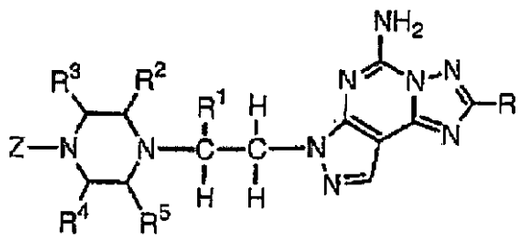
Deben referirse las especificaciones de los Documentos de Patente respectivos para las definiciones de los siguientes compuestos divulgados en los Documentos de Patente N° 10-16. El Documento de Patente N° 10 divulga el siguiente compuesto:



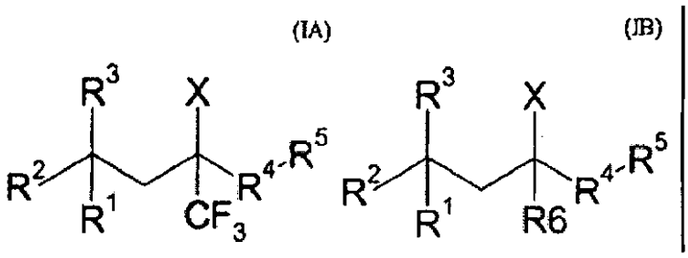
El Documento de Patente N° 11 divulga el siguiente compuesto:



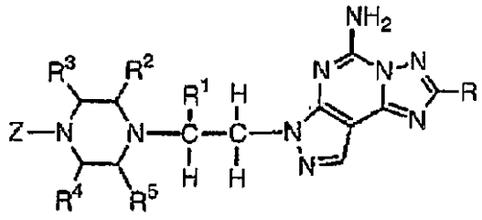
El Documento de Patente N° 12 divulga el siguiente compuesto:



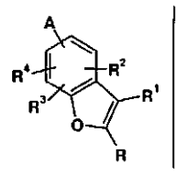
El Documento de Patente N° 13 divulga el siguiente compuesto:



El Documento de Patente N° 14 divulga el siguiente compuesto:



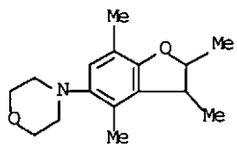
El Documento de Patente N° 15 divulga el siguiente compuesto:



El Documento de Patente N° 16 divulga el siguiente compuesto:



El Documento de Patente N° 17 divulga el siguiente compuesto:



[LISTADO DE DOCUMENTOS]

[Documento de Patente]

[Documento de Patente 1] WO2000-34262

[Documento de Patente 2] WO2002-28850

[Documento de Patente 3] WO03-074046

[Documento de Patente 4] WO2003-004485

[Documento de Patente 5] WO2005-000829

[Documento de Patente 6] WO99-05140

[Documento de Patente 7] WO2003-082878

[Documento de Patente 8] US 5681954

[Documento de Patente 9] US 4558043 A

[Documento de Patente 10] WO2009110520

[Documento de Patente 11] WO2007123269

[Documento de Patente 12] WO 2005103055

[Documento de Patente 13] WO 2005095401

[Documento de Patente 14] WO 2004094431

[Documento de Patente 15] WO 2001009111

[Documento de Patente 16] EP 648767A

[Documento de Patente 17] Japanese Patent Laid-open Publication No. 04-149546

[Documento de No Patente]

[Documento de No Patente 1] Science, Vol. 245, 417-420 pages, 1989

[Documento de No Patente 2] Neurobiology of Aging, Vol. 13, 587-590 pages, 1992

[Documento de No Patente 3] Journal of Molecular Biology, Vol. 218, 149-163 pages, 1991

[Documento de No Patente 4] Cell, Vol. 91, 231-241 pages, 1997

[Documento de No Patente 5] J. Neurosci., Vol. 11, 2552-2563 pages, 1991

[Documento de No Patente 6] Science, Vol. 267, 2003-2006 pages, 1995

[Documento de No Patente 7] J. Biol. Chem., Vol. 272, 154-161 pages, 1997

[Documento de No Patente 7] J. Biol. Chem., Vol. 269, 3568-3573 pages, 1994

[Documento de No Patente 8] Endocrinology, Vol. 125,

314-320 pages, 1989

[Documento de No Patente 9] European Journal of Pharmacology, Vol. 490, 97-113 pages, 2004

[Documento de No Patente 10] Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1984), 32(9), 3532-50

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

PROBLEMAS A SER RESUELTOS POR LA INVENCIÓN

El objetivo de la presente invención es proveer los derivados de benzofurano novedosos que tienen excelentes actividades farmacológicas tales como una actividad protectora de las neuronas, una actividad estimulante de la neurogénesis, una actividad estimulante de la regeneración neuronal, una actividad mejoradora de la función cognitiva y también baja toxicidad y transición elevada al sistema nervioso central.

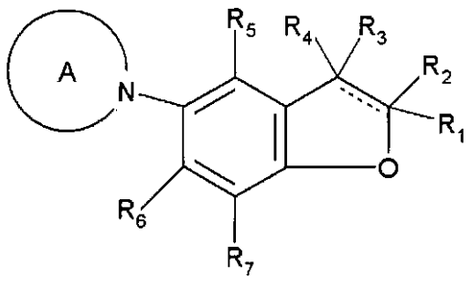
MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Los inventores de la presente llevaron a cabo diligentemente investigaciones para resolver los problemas descriptos con anterioridad, y descubrieron que un derivado de benzofurano representado por la fórmula (I) tiene una

actividad neuroprotectora, una actividad estimulante de la actividad de la neurogénesis (regeneración nerviosa) y una actividad mejoradora de la función cognitiva excelentes y además tiene poco fototoxicidad y transición elevada al sistema nervioso central. De este modo, se logró la presente invención.

Lo que significa que, la presente invención hace referencia a:

[1] Un compuesto representado por la siguiente Fórmula (I):



(I)

donde:

el Anillo A representa un anillo de piperazina opcionalmente sustituido, un anillo de morfolina opcionalmente sustituido, o un anillo de homopiperazina opcionalmente sustituido;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R_3 y R_4 son iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior halogenado o no halogenado;

R_5 a R_7 son iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, grupo hidrocarbonado cíclico alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, o acilo; y

—— ·····

representa un enlace simple o un enlace doble,

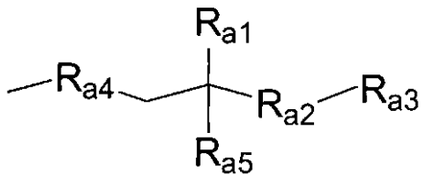
donde:

R_2 y R_3 no existen cuando átomos de carbono respectivamente contiguos a R^2 y R^3 forman un enlace doble, y no existe el caso en que todo R^1 a R^7 sean átomos de hidrógeno; y

R_1 y R_2 pueden formar un anillo junto con un átomo de carbono contiguo;

o una sal del mismo, **con la condición que**:

(a) el compuesto donde al menos uno de R_1 a R_7 es un sustituyente representado por la fórmula:



donde:

R_{a1} representa un hidroxi, o un amino que puede estar sustituido con alquilo C_{1-6};

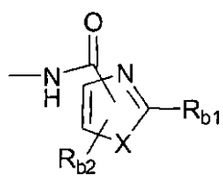
R_{a2} representa carbonilo o un metileno opcionalmente sustituido,

R_{a3} representa un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R_{a4} representa un enlace, o un metileno que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-5}, arilalquilo C_{5-15}, y espilocicloalquilo C_{3-5}; y

R_{a5} representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente;

(b) el compuesto donde al menos uno de R_5 y R_6 es un sustituyente representado por la fórmula:



donde:

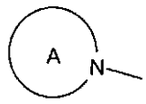
X representa un átomo de azufre o un átomo de oxígeno;

R_{b1} representa un sustituyente; y

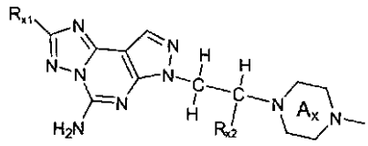
R_{b2} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,

o un anillo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno;

(c) el compuesto donde la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la fórmula:



donde:

R_{x1} y R_{x2} son iguales o diferentes entre sí, y representan un sustituyente;

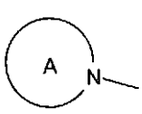
• el Anillo A_x representa un anillo de piperazina que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo y alcoxialquilo;

(d) el compuesto donde el anillo A representa un anillo de homopiperazina, y

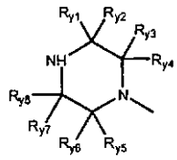


representa un enlace doble;

(e) el compuesto donde la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la fórmula:

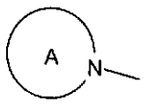


donde:

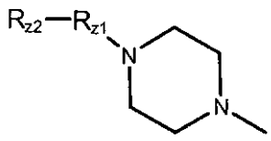
R_{y1} a R_{y8} son iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y

representa un enlace doble;

(f) el compuesto donde la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la fórmula:



donde:

R_{z1} representa alquileno C_{2-4};

R_{z2} representa un indol-3-ilo opcionalmente sustituido;

(g) los siguientes compuestos:

N-{[4-({Ciclohexil[3-metil-5-morfolina-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}-*N*-metil-β-alanina,

[3-Metil-5-morfolina-1-benzofuran-2-il]metanol,

Ciclohexil[3-metil-5-morfolina-1-benzofuran-2-il]metanol,

etiléster de *N*-{[4-({Ciclohexil[3-metil-5-morfolina-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}-*N*-metil-β-alanina,

2-[4-(6-Amino-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]acetamida,

1-[2-(Metoximetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina,

1-[6-Fluoro-2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina,

[6-Fluoro-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]metanol,

[5-(Piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]metanol, y

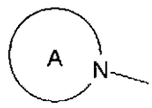
(h) 4-(2,3-dihidro-2,3,4,7-tetrametil-5-benzofuranil) morfolina **se excluyan** [en adelante, a menudo abreviado Compuesto (I)];

[2] El compuesto de acuerdo con el ítem [1], donde:

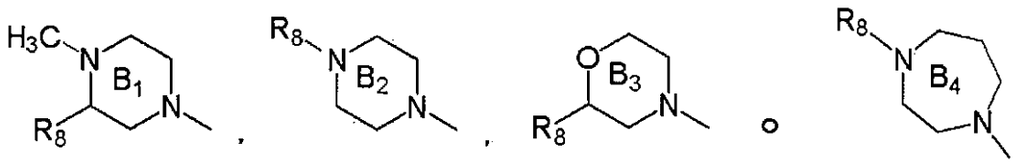
R_5 a R_7 son iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno, un hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente

sustituido, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, o acilo;

[3] El compuesto de acuerdo con el ítem [1] o [2], donde la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es cualquiera de las siguientes fórmulas:



donde:

R_8 es arilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido;

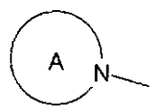
el Anillo B_1 es otro anillo de piperazina opcionalmente sustituido;

el Anillo B_2 es otro anillo de piperazina opcionalmente sustituido;

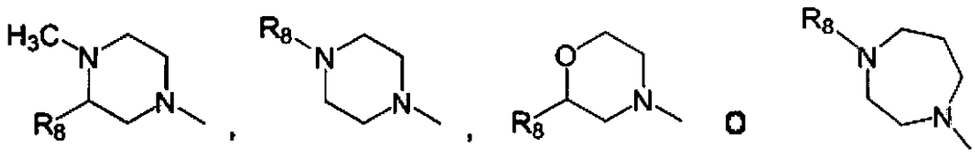
el Anillo B_3 es otro anillo de morfolina opcionalmente sustituido; y

el Anillo B_4 es otro anillo de homopiperazina opcionalmente sustituido;

[4] El compuesto de acuerdo con el ítem [3], donde la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es cualquiera de las siguientes fórmulas:



donde:

R_8 es:

(1) arilo C_{6-14} que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxi, amino, y alquilamino C_{1-6}; (iv) alquiltio C_{1-6}; (v) alquilsulfonilo C_{1-6}; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfinilo C_{1-6}; y (ix) alquilcarbonilo C_{1-6}; o

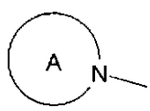
(2) un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno, distinto a un átomo de carbono, y que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y fenilo que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6};

[4a] El compuesto de acuerdo con el ítem [4], donde R_8 es:

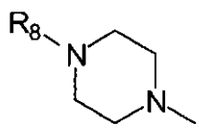
(1) fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxi, amino, y dialquilamino C_{1-6}; (iv) alquiltio C_{1-6}; (v) alquilsulfonilo C_{1-6}; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfinilo C_{1-6}; y (ix) alquilcarbonilo C_{1-6}; o

(2) piridilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, o pirazolopirimidinilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y fenilo que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6};

[4b] El compuesto de acuerdo con el ítem [4], donde la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la siguiente fórmula:



donde:

R_8 es:

(1) fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxi, amino, y dialquilamino C_{1-6}; (iv) alquiltio C_{1-6}; (v) alquilsulfonilo C_{1-6}; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfinilo C_{1-6}; y (ix) alquilcarbonilo C_{1-6};

(2) piridilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6};

(3) pirimidinilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de fenilo que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6}, y un átomo de halógeno;

(4) tiadiazolilo que puede estar sustituido con un fenilo;

(5) tiazolilo;

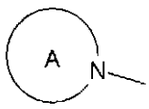
(6) pirazolilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C_{1-6};

(7) isoxazolilo;

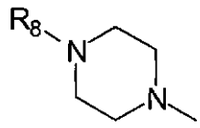
(8) imidazolilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C_{2-6}; o

(9) pirazolopirimidinilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C_{1-6};

[5] El compuesto de acuerdo con el ítem [3], donde la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la siguiente fórmula:



donde:

R_8 es un fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(1) un átomo de halógeno;

(2) alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno;

(3) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxi, amino, y dialquilamino C_{1-6};

(4) alquiltio C_{1-6};

(5) alquilsulfonilo C_{1-6};

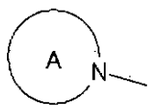
(6) ciano;

(7) carbamoilo;

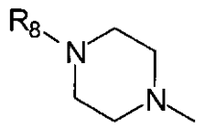
(8) alquilsulfinilo C_{1-6}; y

(9) alquilcarbonilo C_{1-6};

[6] El compuesto de acuerdo con el ítem [3], donde la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la siguiente fórmula:



donde:

R_8 es un fenilo que está sustituido con 1 a 3 alcoxi C_{1-6};

[7] El compuesto de acuerdo con cualquiera de los ítems [1] a [6], donde:



representa un enlace doble;

[7a] El compuesto de acuerdo con cualquiera de los ítems [1] a [7], donde R_1 representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

[8] El compuesto de acuerdo con cualquiera de los ítems [1] a [7], donde:

R_1 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi;

R_2 es:

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un hidroxi, amino, di-alquilamino C_{1-6}, (alquil C_{1-6})(bencil)amino, mono-alquilamino C_{1-6}, di-bencilamino, alquil C_{1-6}-carbonilamino, formiloxi, alquilsulfoniloxi C_{1-6}, ciano, carboxi, mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de alcoxi C_{1-6} y fenilo, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, morfolina, 1,1-dióxidotiomorfolina, pirazolilo, imidazolilo sustituido con alquilo C_{1-6}, pirrolidinilo, piperidilo sustituido con oxo o hidroxi, y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]deca-8-ilo; o

R_1 y R_2 forman un anillo de ciclopentano o un anillo de tetrahidropirano junto con un átomo de carbono contiguo;

[9] El compuesto de acuerdo con cualquiera de los ítems [1] a [8], donde:

R_1 es alquilo C_{1-6}; y

R_2 es un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi;

[10] El compuesto de acuerdo con cualquiera de los ítems [1] a [9], donde:

R_3 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y

R_4 es un átomo de hidrógeno;

[11] El compuesto de acuerdo con cualquiera de los ítems [1] a [10], donde:

R_3 y R_4 son un átomo de hidrógeno;

[12] El compuesto de acuerdo con cualquiera de los ítems [1] a [11], donde:

R_5 es un átomo de hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido, y contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno distintos a un átomo de carbono;

R_6 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido, y contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno distintos a un átomo de carbono, o un átomo de halógeno, y

R_7 es un átomo de hidrógeno, hidroxi, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, o alquilcarbonilo C_{1-6};

[13] El compuesto de acuerdo con cualquiera de los ítems

[1] a [12], donde:

R_5 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo sustituido con dialquilamino C_{1-6}, o furilo;

R_6 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, fenilo sustituido con alquilo C_{1-6}, piridilo, o un átomo de halógeno; y

R_7 es un átomo de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi, alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6}, o alquilcarbonilo C_{1-6};

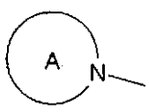
[14] El compuesto de acuerdo con cualquiera de los ítems [1] a [13], donde:

R_5 es alquilo C_{1-6};

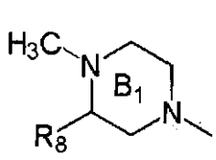
R_6 es alquilo C_{1-6}; y

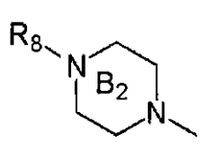
R_7 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6};

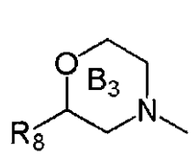
[15] El compuesto de acuerdo con el ítem [3], donde la fórmula estructural parcial:

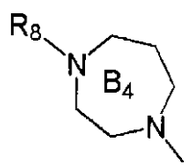


de la Fórmula (I) es cualquiera de las siguientes fórmulas:



,


,


o


donde:

R_8 es arilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido;

El Anillo B_1 es otro anillo de piperazina opcionalmente sustituido;

El Anillo B_2 es otro anillo de piperazina opcionalmente sustituido;

El Anillo B_3 es otro anillo de morfolina opcionalmente sustituido;

El Anillo B_4 es otro anillo de homopiperazina opcionalmente sustituido;



es un enlace simple;

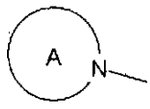
R_5 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno distinto a un átomo de carbono;

R_6 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico aromático sustituido, o un átomo de halógeno;

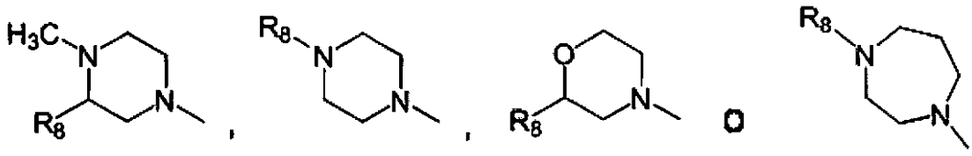
y

R_7 es un átomo de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, o alquilcarbonilo C_{1-6};

[16] El compuesto de acuerdo con el ítem [3], donde la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es cualquiera de las siguientes fórmulas:



donde:

R_8 es:

(1) arilo C_{6-14} que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxi, amino, y dialquilamino C_{1-6}; (iv) alquiltio C_{1-6}; (v) alquilsulfonilo C_{1-6}; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfinilo C_{1-6}; y (ix) alquilcarbonilo C_{1-6}; o

(2) un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros

que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno, distinto a un átomo de carbono, y que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y fenilo que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6};

——— o .....

es un enlace simple;

R_1 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi;

R_2 es:

(1) un átomo de hidrógeno; o

(2) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un hidroxi, amino, di-alquilamino C_{1-6}, (alquil C_{1-6})(bencil)amino, mono-alquilamino C_{1-6}, di-bencilamino, alquil C_{1-6}-carbonilamino, formiloxi, alquilsulfoniloxi C_{1-6}, ciano, carboxi, mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de alcoxi C_{1-6} y fenilo, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, morfolina, 1,1-dióxidotiomorfolina, pirazolilo, imidazolilo sustituido con alquilo C_{1-6}, pirrolidinilo, piperidinilo sustituido con

oxo o hidroxi, y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]deca-8-ilo; o

R_1 y R_2 forman un anillo de ciclopentano o un anillo de tetrahidropirano junto con un átomo de carbono contiguo;

R_3 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y

R_4 es un átomo de hidrógeno;

R_5 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo sustituido con dialquilamino C_{1-6}, o furilo;

R_6 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, fenilo sustituido con alquilo C_{1-6}, piridilo, o un átomo de halógeno, y

R_7 es un átomo de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi, alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6}, o alquilcarbonilo C_{1-6};

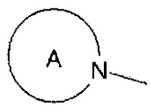
[16a] El compuesto de acuerdo con el ítem [16], donde R_8 es:

(1) fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxi, amino, y dialquilamino C_{1-6}; (iv) alquiltio C_{1-6}; (v) alquilsulfonilo C_{1-6}; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii)

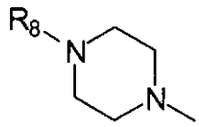
alquilsulfinilo C_{1-6}; y (ix) alquilcarbonilo C_{1-6}; o

(2) pirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo o imidazolilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y fenilo que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6};

[16b] El compuesto de acuerdo con el ítem [16], donde la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la siguiente fórmula:



donde:

R_8 es:

(1) fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxi, amino, y dialquilamino C_{1-6}; (iv) alquiltio C_{1-6}; (v) alquilsulfonilo C_{1-6}; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfinilo C_{1-6}; y (ix) alquilcarbonilo C_{1-6};

(2) piridilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6};

(3) pirimidinilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de fenilo que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6}, y un átomo de halógeno;

(4) tiadiazolilo que puede estar sustituido con un fenilo;

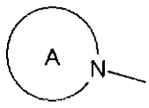
(5) tiazolilo;

(6) pirazolilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C_{1-6};

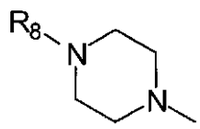
(7) isoxazolilo; o

(8) imidazolilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C_{1-6};

[17] El compuesto de acuerdo con el ítem [16], donde la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la siguiente fórmula:



donde:

R_8 es un fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(1) un átomo de halógeno;

(2) alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno;

(3) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxi, amino, y dialquilamino C_{1-6};

(4) alquiltio C_{1-6};

(5) alquilsulfonilo C_{1-6};

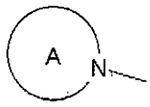
(6) ciano;

(7) carbamoilo;

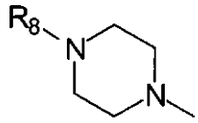
(8) alquilsulfinilo C_{1-6}; y

(9) alquilcarbonilo C_{1-6};

[18] El compuesto de acuerdo con el ítem [3], donde la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la siguiente fórmula:



donde:

R_8 es un fenilo que está sustituido con 1 a 3 alcoxi C_{1-6};



es un enlace simple;

R_1 es alquilo C_{1-6};

R_2 es un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi;

R_3 y R_4 son un átomo de hidrógeno;

R_5 es alquilo C_{1-6};

R_6 es alquilo C_{1-6}; y

R_7 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6};

[19]

1-(4-Metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina o una sal del mismo;

[20]

1-(4-Metoxifenil)-4-[(2R)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina o una sal del mismo;

[21]

1-(4-Metoxifenil)-4-[(2S)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina o una sal del mismo;

[22]

1-(4-Metoxifenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina o una sal del mismo;

[23]

1-(4-Etoxifenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina o una sal del mismo;

[24]

(-)-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetr ametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol o una sal del mismo;

[25]

(+)-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetr ametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol o una sal del mismo;

[26] Un profármaco del compuesto de acuerdo con cualquiera de los ítems [1] a [25]

[27] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de los ítems [1] a [25] o un profármaco del mismo;

[28] La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem [27], que es un modulador de la señal IGF-1 o un activador de la proteína quinasa B;

[29] La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem [27], que es un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades del sistema nervioso central;

[30] La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem [27], que es un agente profiláctico o terapéutico para la enfermedad de Alzheimer;

[30a] La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem

[27], que es un agente profiláctico o terapéutico para la enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, depresión, trastorno de ansiedad, enfermedad maníaco-depresivo, esquizofrenia, trastorno de estrés post-traumático, infarto cerebral, apoplejía cerebral, diabetes o hipertensión;

[30b] La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem [27] que es un agente mejorador de la calidad de vida para la insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio, un agente mejorador de la calidad de vida para uso después de un infarto cerebral, un agente reductor de la glucosa sanguínea, un agente mejorador de la resistencia a la insulina o un agente reductor de los triglicéridos sanguíneos;

[31] Un método para prevenir o tratar enfermedades del sistema nervioso central, que comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de acuerdo con el ítem [27] a un mamífero;

[32] Un método para prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de acuerdo con el ítem [27] a un mamífero;

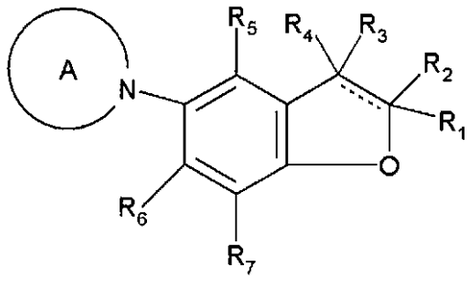
[33] Uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de los

ítems [1] a [25] o un profármaco del mismo para producir un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades del sistema nervioso central; y

[34] Uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de los ítems [1] a [25] o un profármaco del mismo para producir un agente profiláctico o terapéutico para la enfermedad de Alzheimer.

Además, la presente invención hace referencia a:

[1'] Un compuesto representado por la siguiente Fórmula (I'):



(I')

donde:

El Anillo A representa un anillo de piperazina opcionalmente sustituido, un anillo de morfolina opcionalmente sustituido, o un anillo de homopiperazina opcionalmente sustituido;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior opcionalmente

sustituido;

R_3 y R_4 son iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior halogenado o no halogenado;

R_5 a R_7 son iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, o acilo; y

representa un enlace simple o un enlace doble,

donde:

R_2 y R_3 no existen cuando átomos de carbono respectivamente contiguos a R_2 y R_3 forman un enlace doble, y no todos de R^1 a R^7 son átomos de hidrógeno; y

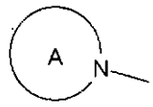
R_1 y R_2 pueden formar un anillo junto con un átomo de carbono contiguo (que excluye 4-(2,3-dihidro-2,3,4,7-tetrametil-5-benzofuranil morfolina) y

6-cloro-4-[4-[2,3-dihidro-5-(4-morfolinil)-7-benzofur

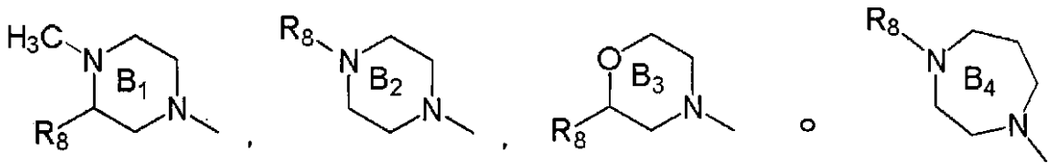
anil]-2-hidroxi-4-metil-2-

(trifluorometil)pentil]-tieno[3,2-b]piridin-7(4H)-ona), o una sal del mismo;

[2'] El compuesto de acuerdo con el ítem [1'], donde la fórmula estructural parcial de la fórmula (I'):



es cualquiera de las siguientes fórmulas:



donde:

R_8 es arilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido;

El Anillo B_1 es otro anillo de piperazina opcionalmente sustituido;

El Anillo B_2 es otro anillo de piperazina opcionalmente sustituido;

El Anillo B_3 es otro anillo de morfolina opcionalmente sustituido; y

El Anillo B_4 es otro anillo de homopiperazina opcionalmente sustituido;

[3'] Un profármaco del compuesto de acuerdo con el ítem

[1'];

[4'] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con el ítem [1'] o un profármaco del mismo;

[5'] La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem [4'], que es un modulador de la señal IGF-1 o un activador de la proteína quinasa B;

[5a'] La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem [4'], que es un agente para estimular el crecimiento y la diferenciación de las células madre, un agente para estimular el crecimiento y la diferenciación de las células precursoras neurales, un agente para estimular la neurogénesis, o un agente para estimular la regeneración nerviosa;

[6'] La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem [4'], que es un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades del sistema nervioso central;

[6a'] La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem [4'], que es un agente profiláctico o terapéutico para enfermedad neurodegenerativa, enfermedad neuropsiquiátrica, trastorno cognitivo leve, trastorno de la memoria leve, trastorno cerebrovascular, demencia cerebrovascular, enfermedad isquémica o enfermedad cerebroisquémica disease;

[7'] La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem

[4'], que es un agente profiláctico o terapéutico para la enfermedad de Alzheimer;

[7a'] La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem [4'], que es un agente profiláctico o terapéutico para la enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, depresión, trastorno de ansiedad, enfermedad maníaco-depresivo, esquizofrenia, trastorno de estrés post-traumático, infarto cerebral, apoplejía cerebral, diabetes o hipertensión;

[7b'] La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem [4'], que es un agente mejorador de la calidad de vida para la insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio, un agente mejorador de la calidad de vida para uso después de un infarto cerebral, un agente reductor de la glucosa sanguínea, un agente mejorador de la resistencia a la insulina o un agente reductor de los triglicéridos sanguíneos;

[8'] Un método para prevenir o tratar enfermedades del sistema nervioso central, que comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de acuerdo con el ítem [4'] a un mamífero;

[9'] Un método para prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad efectiva

de la composición farmacéutica de acuerdo con el ítem [4'] a un mamífero;

[10'] Uso del compuesto de acuerdo con el ítem [1'] o un profármaco del mismo para producir un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades del sistema nervioso central; y

[11'] Uso del compuesto de acuerdo con el ítem [1'] o un profármaco del mismo para producir un agente profiláctico o terapéutico para la enfermedad de Alzheimer.

EFECTOS VENTAJOSOS DE LA INVENCIÓN

El compuesto de la presente invención, una sal del mismo o un pro-fármaco del mismo tiene una actividad promotora de la neurogénesis y una actividad promotora de la regeneración de las células nerviosas excelentes, y además tiene poca fototoxicidad y una alta capacidad de transferencia al sistema nervioso central. Por lo tanto, por ejemplo, es útil como un modulador de la señal IGF-1, un activador de la proteína quinasa B, y un agente profiláctico o terapéutico para las enfermedades del sistema nervioso central (por ej., enfermedad de Alzheimer).

MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCIÓN

En adelante, se explica la definición de los sustituyentes comprendidos en el Compuesto (I).

En cuanto al "alquilo inferior" en el "alquilo inferior que puede estar sustituido" (i.e., "alquilo inferior opcionalmente sustituido") indicado por R_1, R_2, y R_5 a R_7, se incluyen alquilo C_{1-6} (por ejemplo: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares) y similares.

En cuanto al "sustituyente" en el "alquilo inferior que puede estar sustituido", se incluyen (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), (2) alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi y similares), (3) nitro, (4) ciano, (5) alquilo C_{1-6} que puede estar halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares que puede tener 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) fluoro, cloro, bromo e yodo), (6) alquenilo C_{2-6} que puede estar halogenado (por ejemplo, vinilo, propenilo, isopropenilo, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 5-hexen-1-ilo que puede tener 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) fluoro, cloro, bromo e yodo), (7) carboxi-alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 2-carboxietenilo, 2-carboxi-2-metiletenilo y similares),

(8) alquinilo C_{2-6} que puede estar halogenado (por ejemplo, 2-butin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo, 5-hexin-1-ilo y similares que puede tener 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) fluoro, cloro, bromo e yodo), (9) cicloalquilo C_{3-8} que puede estar halogenado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares que puede tener 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) fluoro, cloro, bromo e yodo), (10) arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, 2-antrilo y similares), (11) alcoxi C_{1-8} que puede estar sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentoxi, hexiloxi y similares que puede tener 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) fluoro, cloro, bromo e yodo), (12) alcoxiC_{1-6}-carbonilo-C_{1-6} (por ejemplo, etoxicarbonilmetiloxi y similares), (13) hidroxi, (14) ariloxi C6-14 (por ejemplo, feniloxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi y similares), (15) aralquiloxi C_{7-16} (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi y similares), (16) mercapto, (17) alquiltio C_{1-6} que puede estar halogenado (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, ter-butiltio, pentiltio, hexiltio y similares que puede tener 1 a 5 (con preferencia

1 a 3) fluoro, cloro, bromo e yodo), (18) ariltio C_{6-14} (por ejemplo, feniltio, 1-naftiltio, 2-naftiltio y similares), (19) aralquiltio C_{7-16} (por ejemplo, benciltio, fenetiltio y similares), (20) amino que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo: metilo, etilo, bencilo y similares), (21) mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino y similares), (22) mono-arilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino y similares), (23) di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino y similares), (24) di-arilamino C_{6-14} (por ejemplo, difenilamino y similares), (25) formilo, (26) carboxi, (27) alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo y similares), (28) cicloalquil C_{3-8}-carbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, cicloheptilcarbonilo, ciclooctilcarbonilo y similares), (29) alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo y similares), (30) aril C_{6-14}-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo y similares), (31) aralquil C7-16-carbonilo (por ejemplo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo y similares), (32) ariloxi C_{6-14}-carbonilo

(por ejemplo, fenoxicarbonilo y similares), (33) aralquiloxi C_{7-16}-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo y similares), (34) un carbonilo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo, furoilo, morfolinacarbonilo, tiomorfolinacarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo y similares), (35) carbamoilo, (36) mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo y similares), (37) di-alquil C_{1-6}-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo y similares), (38) mono-aril C_{6-14}-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo y similares), (39) carbamoilo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, 2-piridilcarbamoilo, 3-piridilcarbamoilo, 4-piridilcarbamoilo, 2-tienilcarbamoilo, 3-tienilcarbamoilo y similares), (40) alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares), (41) arilsulfonilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo y similares), (42) formilamino, (43) alquil C_{1-6}-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino y similares), (44) aril C_{6-14}-carbonilamino (por

ejemplo, benzoilamino, naftoilamino y similares), (45) alcoxi C_{1-6}-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino y similares), (46) alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino y similares), (47) arilsulfonilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino y similares), (48) alquil C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi y similares), (49) aril C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi y similares), (50) alcoxi C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi y similares), (51) mono-alquil C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi y similares), (52) di-alquil C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi y similares), (53) mono aril C_{6-14}-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi y similares), (54) nicotinoiloxi, (55) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros (por ejemplo: piperidino, pirrolidinilo y similares que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo: metilo, etilo,

bencilo y similares)), (56) grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo y similares), (57) sulfo, (58) morfolina, (59) tiomorfolina que puede tener un oxígeno agregado al mismo, (60) pirazolilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo: metilo, etilo, bencilo y similares), (61) imidazolilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo: metilo, etilo, bencilo y similares), (62) monoespirobiciclo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo: metilo, etilo, bencilo y similares), y similares. Puede haber 1 a 5, con preferencia 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible, y cuando hay dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente a otro.

Con preferencia, el sustituyente descripto con anterioridad es (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), (2) alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi y similares), (3) nitro,

(4) ciano, (5) alquilo C_{1-6} que puede estar halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares que puede tener 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) fluoro, cloro, bromo e yodo), (6) alquenilo C_{2-6} que puede estar halogenado (por ejemplo, vinilo, propenilo, isopropenilo, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 5-hexen-1-ilo que puede tener 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) fluoro, cloro, bromo e yodo), (7) carboxi-alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 2-carboxietenilo, 2-carboxi-2-metiletenilo y similares), o (8) alquinilo C_{2-6} que puede estar halogenado (por ejemplo, 2-butin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo, 5-hexin-1-ilo y similares que puede tener 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) fluoro, cloro, bromo e yodo).

En cuanto al "alquilo inferior que puede estar halogenado" indicado por R_3 y R_4, se incluyen alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares) que puede estar sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) átomos de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo e yodo y similares). Como un ejemplo específico, pueden mencionarse metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo,

pentafluoroetilo, propilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo, 6,6,6-trifluorohexilo y similares.

En cuanto al "alquenilo inferior" en el "alquenilo inferior que puede estar sustituido" indicado por R_5 a R_7, se incluyen, por ejemplo, alquenilo C_{2-6} (por ejemplo: vinil, alil, isopropenil, butenil, isobutenil, sec-butenilo y similares) y similares.

Como un ejemplo específico del "sustituyente" en el "alquenilo inferior que puede estar sustituido", pueden mencionarse aquellos que son iguales al "sustituyente" en el "alquilo inferior que puede estar sustituido" descripto con anterioridad, y puede haber 1 a 5, con preferencia 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible.

En cuanto al "alcoxi inferior" en el "alcoxi inferior que puede estar sustituido" indicado por R_5 a R_7, se incluye alcoxi C_{1-6}. Específicamente, se incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares.

Como un ejemplo específico del "sustituyente" en el

"alcoxi inferior que puede estar sustituido", pueden mencionarse aquellos que son iguales al "sustituyente" en el "alquilo inferior que puede estar sustituido" descripto con anterioridad, y puede haber 1 a 5, con preferencia 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible.

Los ejemplos del "grupo hidrocarbonado cíclico alifático" en el "grupo hidrocarbonado cíclico alifático que puede estar sustituido" representado por R_5 a R_7 incluyen cicloalquilo C_{3-8} (por ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo), cicloalquenilo C_{3-8} (por ej., ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y 2,4-cicloheptadienilo), y cicloalquinilo C_{3-10} (por ej., ciclopropinilo, ciclobutinilo, ciclopentinilo, ciclohexinilo, cicloheptinilo, y ciclooctinilo).

Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo hidrocarbonado cíclico alifático que puede estar sustituido" incluyen aquellos similares al "sustituyente" del "alquilo inferior que puede estar sustituido" descripto con anterioridad, y puede haber 1 a 5, con preferencia 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible.

En cuanto al "cicloalquilo" en el "cicloalquilo que puede estar sustituido" indicado por R_5 a R_7, pueden mencionarse

cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares) y similares.

Como un ejemplo específico del "sustituyente" en el "cicloalquilo que puede estar sustituido", pueden mencionarse aquellos que son iguales al "sustituyente" en el "alquilo inferior que puede estar sustituido" descripto con anterioridad, y puede haber 1 a 5, con preferencia 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible.

En cuanto al "arilo" en el "arilo que puede estar sustituido" indicado por R_5 a R_7, pueden mencionarse, por ejemplo, arilo C_{6-20}, con preferencia arilo C_{6-14}. Como un ejemplo específico, pueden mencionarse fenilo, 2-tolilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 2,3-xililo, 2,4-xililo, 2,5-xililo, 2,6-xililo, 3,4-xililo, 3,5-xililo, 2,3,4-trimetilfenilo, 2,3,5-trimetilfenilo, 2,3,6-trimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 3,4,5-trimetilfenilo, 2,3,4,5-tetrametilfenilo, 2,3,4,6-tetrametilfenilo, 2,3,5,6-tetrametilfenilo, pentametilfenilo, etilfenilo, n-propilfenilo, isopropilfenilo, n-butilfenilo, sec-butilfenilo, ter-butilfenilo, n-pentilfenilo, neopentilfenilo, n-hexilfenilo, n-octilfenilo,

n-decilfenilo, n-dodecilfenilo, n-tetradecilfenilo, naftilo, antrilo, antracenilo y similares. Fenilo es particularmente preferido.

En cuanto al "sustituyente" en el "arilo que puede estar sustituido", pueden mencionarse aquellos que son iguales al "sustituyente" en el "alquilo inferior que puede estar sustituido" descripto con anterioridad, y puede haber 1 a 5, con preferencia 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible.

Los ejemplos del "anillo heterocíclico" en el "anillo heterocíclico que puede estar sustituido" representado por R_5 a R_7 incluyen un grupo heterocíclico aromático y un grupo heterocíclico no aromático. En cuanto al "grupo heterocíclico aromático" mencionado con anterioridad y al "grupo heterocíclico aromático en el "heterocíclico aromático que puede estar sustituido" indicado por R_5 a R_7, pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, con preferencia de 5 a 10 miembros que comprende, además del átomo de carbono, al menos un heteroátomo (por ejemplo 1 a 4) seleccionado de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno.

Como un ejemplo específico, se utilizan un grupo

heterocíclico monocíclico aromático de 5 a 6 miembros tal como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, 1-metil-1H-imidazolilo, pirazolilo, 1-metil-1H-pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares, y un grupo heterocíclico policíclico aromático fusionado de 8 a 12 miembros tal como pirazolopirimidinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, 1,2-benzisooxazolilo, benzotiazolilo, benzopiranilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, α-carbolinilo, β-carbolinilo, γ-carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, indolizinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo,

imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo y similares. Entre estos, particularmente se prefieren furilo y piridilo.

En cuanto al "sustituyente" en el "heterocíclico aromático que puede estar sustituido", pueden mencionarse aquellos que son iguales al "sustituyente" en el "alquilo que puede estar sustituido" descripto con anterioridad, y puede haber 1 a 5, con preferencia 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible.

En cuanto al "grupo heterocíclico no aromático" descripto con anterioridad, pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 14 miembros, con preferencia 5 a 10 miembros que comprende, además del átomo de carbono, al menos un heteroátomo (por ejemplo 1 a 4) seleccionado de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 4 a 7 miembros (con preferencia 5 o 6 miembros) que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionado de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (el átomo de azufre puede estar oxidado) y un átomo de nitrógeno como átomos constituyentes de anillos distinto a un átomo de carbono, y un grupo heterocíclico no aromático condensado. Los ejemplos

del grupo heterocíclico no aromático condensado incluyen un grupo formado por la condensación del grupo heterocíclico no aromático 4 a 7 miembros y 1 o 2 anillos seleccionados de un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno (por ej., pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, piridina y pirimidina), un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 miembros que contiene un átomo de azufre (por ej., tiofeno) y un anillo de benceno.

Ejemplos específicos del mismo incluyen: grupo heterocíclico monocíclico no aromático tal como pirrolidinilo (por ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), piperidinilo (por ej., piperidino, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinil), homopiperidinilo (por ej., homopiperidino, 2-homopiperidinilo, 3-homopiperidinilo, 4-homopiperidinilo), tetrahidropiridilo (por ej., 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo), dihidropiridilo (por ej., 2,3-dihidropirid-4-ilo), morfolinilo (por ej., morfolina, 2-morfolinilo), tiomorfolinilo (por ej., tiomorfolina), 1,1-dioxidetiomorfolinilo (por ej., 1,1-dioxidetiomorfolina), piperazinilo (por ej.,

1-piperazinilo, 2-piperazinilo), hexametileneiminilo (por ej., 1-hexametileniminilo), oxazolidinilo (por ej., 2-oxazolidinilo), tiazolidinilo (por ej., 3-tiazolidinilo, 2-tiazolidinilo), imidazolidinilo (por ej., 2-imidazolidinilo, 3-imidazolidinilo), oxazolinilo (por ej., 2-oxazolinilo), tiazolinilo (por ej., 2-tiazolinilo), imidazolinilo (por ej., 2-imidazolinilo, 3-imidazolinil), dioxolilo (por ej., 1,3-dioxol-4-ilo), dioxolanilo (por ej., 1,3-dioxolan-4-ilo), dihidrooxadiazolilo (por ej., 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), piranilo (por ej., 2-piranilo, 4-piranilo), tetrahidropiranilo (por ej., 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo), tiopiranilo (por ej., 4-tiopiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ej., 2-tetrahidrotiopiranilo, 3-tetrahidrotiopiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo), 1-oxidetetrahidrotiopiranilo (por ej., 1-oxidetetrahidrotiopiran-4-ilo), 1,1-dioxidetetrahidrotiopiranilo (por ej., 1,1-dioxidetetrahidrotiopiran-4-ilo), tetrahidrofurilo (por ej., tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-il), pirazolidinilo (por ej., 1-pirazolidinilo, 3-pirazolidinilo), pirazolinilo (por ej., 1-pirazolinilo),

tetrahidropirimidinil (por ej., 1- tetrahidropirimidinilo), dihidrotriazolilo (por ej., 2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), tetrahidrotriazolilo (por ej., 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), dihidrooxadiazolilo (por ej., 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), tiadinilo (por ej., 1,4-tiadin-2-ilo), 1,1-dióxidotiazinanilo (por ej., 1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-ilo), dihidropiridazinilo (por ej., 1,6-dihidropiridazin-3-ilo), tetrahidropiridazinilo (por ej., 1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo), dihidrotioxazinilo (por ej., 2,3-dihidro-1,4,-tioxazin-3-ilo), y dihidrotiazinilo (por ej., 3,4-dihidro-2H-1,4-tiazin-5-ilo); y grupo heterocíclico no aromático condensado tal como dihidroindolilo (por ej., 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo), dihidroisoindolilo (por ej., 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), dihidrobenzofuranilo (por ej., 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo), dihidrobenzodioxinilo (por ej., 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo), dihidrobenzodioxepinilo (por ej., 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo) cromenilo (por ej., 4H-cromen-2-ilo, 2H-cromen-3-ilo,

2H-cromen-7-ilo), dihidroquinolinilo (por ej., 1,2-dihidroquinolin-4-ilo, 3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il), tetrahidroquinolinilo (por ej., 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo), dihidroisoquinolinilo (por ej., 1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo), tetrahidroisoquinolinilo (por ej., 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo), dihidroftalazinilo (por ej., 3,4-dihidroftalazin-1-ilo, 1,4-dihidroftalazin-4-ilo), tetrahidrobenzoazepinilo (por ej., 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-1-ilo), benzodioxolilo (por ej., 1,3-benzodioxol-5-ilo), y benzotiazina (por ej., 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilo).

En cuanto al "sustituyente" en el caso en que el "anillo heterocíclico no aromático" mencionado con anterioridad tiene un sustituyente, pueden mencionarse aquellos que son iguales al "sustituyente" en el "alquilo que puede estar sustituido" descripto con anterioridad, y puede haber 1 a 5, con preferencia 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible.

En cuanto al "amino que puede estar sustituido" indicado por R_5 a R_7, pueden mencionarse amino, mono-alquilamino C_{1-6}

(por ejemplo: metilamino, etilamino y similares), mono-arilamino C_{6-14} (por ejemplo: fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino y similares), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo: dimetilamino, dietilamino y similares), di-arilamino C_{6-14} (por ejemplo: difenilamino y similares), acilamino y similares. Como un ejemplo del acilamino, pueden mencionarse formilamino, alquil C_{1-6}-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino y similares), aril C_{6-14}-carbonilamino (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino y similares), alcoxi C_{1-6}-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino y similares), alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino y similares), arilsulfonilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino y similares) y similares.

En cuanto al "sustituyente" en el "amino que puede estar sustituido", pueden mencionarse aquellos que son iguales al "sustituyente" en el "alquilo que puede estar sustituido" descripto con anterioridad, y puede haber 1 a 2 sustituyentes en una posición sustituible.

En cuanto al "acilo" indicado por R_5 a R_7, pueden

mencionarse, por ejemplo, formilo, carboxi, carbamoilo, alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo y similares), cicloalquil C_{3-6}-carbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonil y similares), alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo y similares), aril C_{6-14}-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo y similares), aralquil C_{7-16}-carbonilo (por ejemplo, fenilacetilo, fenilpropionil y similares), ariloxi C_{6-14}-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo y similares), aralquiloxi C_{7-16}-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo y similares), un carbonilo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, nicotinoilo, isonicotinoilo, 2-tenoilo, 3-tenoilo, 2-furoilo, 3-furoilo, morfolinacarbonilo, tiomorfolinacarbonilo, piperidinocarbonilo, 1-pirrolidinilcarbonilo y similares), mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo y similares), di-alquil C_{1-6}-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo y similares), aril C_{6-14}-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo,

2-naftilcarbamoil y similares), tiocarbamoilo, carbamoilo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, 2-piridilcarbamoilo, 3-piridilcarbamoilo, 4-piridilcarbamoilo, 2-tienilcarbamoilo, 3-tienilcarbamoilo y similares), alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares), arilsulfonilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo y similares), alquilsulfinilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo y similares), arilsulfinilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo y similares) y similares. Entre estos, particularmente se prefieren acetilo y propionilo.

En la Fórmula (I),



representa un enlace simple o un enlace doble. Un enlace simple es preferible para



en la Fórmula (I), donde R_2 y R_3 no existen cuando átomos de carbono respectivamente contiguos a R_2 y R_3 forman un enlace doble, y no existe el caso en que todo R_1 a R_7 sean átomos de hidrógeno. R_1 y R_2 pueden formar un anillo junto con un

átomo de carbono contiguo.

Como para R_1, se prefiere un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (es más preferible alquilo C_{1-3}). Entre otros, se prefieren un átomo de hidrógeno; metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ej., hidroxi, halógeno (por ej., cloro, fluoro), arilo, anillo heterocíclico aromático, y similares).

En otra realización, R_1 es, con preferencia, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, con más preferencia, alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi, y, con más preferencia, R_1 es alquilo C_{1-6}.

En aún otra realización, R_1 es, con preferencia, un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi, y, con más preferencia, alquilo C_{1-6}.

Con preferencia, R_2 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (con más preferencia alquilo C_{1-3}); y entre otros son preferibles un átomo de hidrógeno; metilo; metilo, etilo, y similares que puede estar sustituido con un sustituyente [por ej., amino que puede estar sustituido con un sustituyente (por ej., metilo, etilo, bencilo y similares); morfolina; tiomorfolina (por ej., 1,1-dióxidotiomorfolina); pirazolilo; 2-metil-1H-imidazolilo;

1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano; pirrolidinilo; dimetiltetrahidrofuranilo; metiltio; piperidina y similares].

En otra realización, R_2 es, con preferencia,

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un hidroxi, amino, di-alquilamino C_{1-6}, (alquil C_{1-6})(bencil)amino, mono-alquilamino C_{1-6}, di-bencilamino, alquil C_{1-6}-carbonilamino, formiloxi, alquilsulfoniloxi C_{1-6}, ciano, carboxi, mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de alcoxi C_{1-6} y fenilo, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, morfolina, 1,1-dióxidotiomorfolina, pirazolilo, imidazolilo sustituido con alquilo C_{1-6}, pirrolidinilo, piperidilo sustituido con un oxo o hidroxi, y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]deca-8-ilo; y con más preferencia, un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi.

Además, R_1 y R_2 pueden formar un anillo homocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros (con más preferencia 3 a 5 miembros) opcionalmente sustituido con un átomo de carbóno contiguo. Entre otros, se prefieren un anillo homocíclico

o heterocíclico tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, piranilo, piperidilo, y similares.

En otra realización, el "anillo homocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido" es, con preferencia, un anillo de ciclopentano o un anillo de tetrahidropirano.

R_3 es, con preferencia, un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} (con más preferencia, alquilo C_{1-4}) que puede estar halogenado. Entre otros, se prefieren un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ter-butilo, y similares.

En otra realización, R_3 es, con preferencia, un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-6}; y, con más preferencia un átomo de hidrógeno. R_4 es, con preferencia, un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} (con más preferencia, alquilo C_{1-4}) que puede estar halogenado. Entre otros, se prefieren un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, y similares.

En otra realización, R_4 es, con preferencia, un átomo de hidrógeno.

R_5 es, con preferencia, un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (con más preferencia alquilo C_{1-3}), alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido (con más

preferencia, alquenilo C_{2-4}), cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo, y similares. Entre otros, se prefieren un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isopropenilo, vinilo, ciclopropilo, fenilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ej., amino), furilo, piridilo, y similares.

En otra realización, R_5 es, con preferencia, un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido, y contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno distinto a un átomo de carbono.

En cuanto al "arilo C_{6-14}", se prefiere un fenilo. En cuanto al "un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno distinto a un átomo de carbono", se prefiere un furilo.

R_5 es, con más preferencia, un átomo de hidrógeno, alquilo

C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo que está sustituido con dialquilamino C_{1-6}, o furilo. Particularmente, se prefiere alquilo C_{1-6}.

R_6 es, con preferencia, un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (con preferencia, alquilo C_{1-3}), alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido (con más preferencia, alquenilo C_{2-4}), cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo, y similares. Entre otros, se prefieren un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, fenilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ej., metilo), 4-tolilo, 4-metoxifenilo, piridilo, y similares.

En otra realización, R_6 es, con preferencia, un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno distinto a un átomo de carbono, o un átomo de halógeno.

En cuanto al "arilo C_{6-14} ", se prefiere fenilo. En cuanto al "anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que

contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno distinto a un átomo de carbono", se prefiere piridilo.

R_6 es, con más preferencia, un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, fenilo sustituido con alquilo C_{1-6}, piridilo, o un átomo de halógeno. En particular, se prefiere alquilo C_{1-6}.

R_7 es, con preferencia, un átomo de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (con más preferencia alquilo C_{1-3}), alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (con más preferencia alcoxi C_{1-3}), o acilo opcionalmente sustituido. Entre otros, se prefieren un átomo de hidrógeno, un hidroxi, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1-hidroxietilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, acetilo, propionilo, y similares.

En otra realización, R_7 es, con preferencia, un átomo de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido, o alquilcarbonilo C_{1-6}.

Con más preferencia, R_7 es un átomo de hidrógeno, un hidroxi, alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi, alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6}, o alquilcarbonilo C_{1-6}.

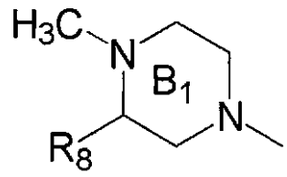
En particular, se prefieren alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}.

El Anillo A representa un anillo de piperazina

opcionalmente sustituido, un anillo de morfolina opcionalmente sustituido, o un anillo de homopiperazina opcionalmente sustituido.

En cuanto al sustituyente en el "anillo de piperazina opcionalmente sustituido", "anillo de morfolina opcionalmente sustituido", y "anillo de homopiperazina opcionalmente sustituido" indicado por el anillo A, se incluyen aquellos que son iguales al "sustituyente" en el "alquilo inferior que puede estar sustituido" descripto con anterioridad, y puede haber 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes en una posición sustituible.

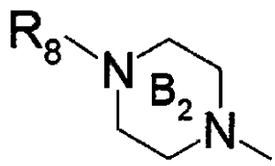
En cuanto al anillo A, el "anillo de piperazina opcionalmente sustituido" es, con preferencia:



[en la fórmula,

R_8 es arilo que puede estar sustituido o heterociclo aromático que puede estar sustituido;

el Anillo B_1 es un anillo de piperazina que puede estar sustituido en forma adicional] o

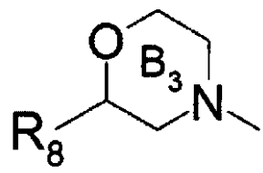


[en la fórmula,

R_8 es arilo que puede estar sustituido o heterociclo aromático que puede estar sustituido;

el Anillo B_2 es un anillo de piperazina que puede estar sustituido en forma adicional].

Además, en cuanto al anillo A, el "anillo de morfolina opcionalmente sustituido" es, con preferencia:

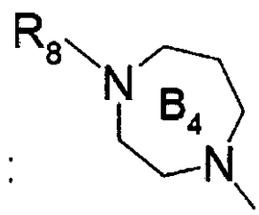


[en la fórmula,

R_8 es arilo que puede estar sustituido o heterociclo aromático que puede estar sustituido;

el Anillo B_3 es un anillo de morfolina que puede estar sustituido en forma adicional].

Además, en cuanto al anillo A, el "anillo de homopiperazina opcionalmente sustituido" es, con preferencia:



[en la fórmula,

R_8 es arilo que puede estar sustituido o heterociclo aromático que puede estar sustituido;

el Anillo B_4 es un anillo de homopiperazina que puede estar sustituido en forma adicional].

El "arilo que puede estar sustituido (o arilo opcionalmente sustituido)" indicado por R_8, incluye aquellos que son iguales al "arilo opcionalmente sustituido" en R_5 a R_7.

El "anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido" indicado por R_8, incluye aquellos que son iguales al "anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido" en R_5 a R_7.

Con preferencia, R_8 es fenilo opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico que contiene azufre opcionalmente sustituido, y similares. Entre otros, se prefieren fenilo que tiene alcoxi C_{1-6} (con más preferencia, alcoxi C_{1-3}), alquilsulfanilo C_{1-6},

alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, alquilamida y/o un halógeno como un sustituyente, fenilo o 4-tolilo que tiene alquilo C_{1-6} (con más preferencia alquilo C_{1-3}) como un sustituyente, un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 a 10 miembros (con más preferencia 5 a 7 miembros) que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico aromático que contiene azufre de 5 a 10 miembros (con más preferencia 5 a 7 miembros) que puede estar sustituido y similares. En particular, se prefieren fenilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, metilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, fluoro), etilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, hidroxi), isopropilo, ciano, dimetilamino, metoxi que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, fluoro, cloro), etoxi, fluoro, cloro, bromo, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, dimetilaminometilo, aminometilo, acetilo y similares), piridilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, metoxi), benzamida, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 4-feniltriazolilo, tiazolilo, tiazol, tiadiazol que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, fenilo), pirimidilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, cloro,

fenilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, metoxi)), pirazol-4-ilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, metilo) y similares.

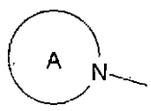
En cuanto al "sustituyente" en el "grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 a 10 miembros (con más preferencia, 5 a 7 miembros) que puede estar sustituido" o "grupo heterocíclico aromático que contiene azufre de 5 a 10 miembros (con más preferencia, 5 a 7 miembros) que puede estar sustituido", se incluyen aquellos que son iguales al "sustituyente" en el "alquilo que puede estar sustituido" descripto con anterioridad, y puede haber 1 a 5, con preferencia 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible.

En otra realización, el arilo o los dos sustituyentes en el anillo heterocíclico aromático en R_8 pueden unirse uno al otro y formar un anillo condensado que puede estar sustituido, junto con el arilo o el anillo heterocíclico aromático. En cuanto al "anillo condensado que puede estar sustituido", se incluyen anillo de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, anillo de 2,3-dihydrobenzofurano que puede estar sustituido con un sustituyente (por ej., alquilo C_{1-6} tal como un metilo), anillo de 1,3-benzodioxol que puede estar sustituido con un sustituyente (por ej., un átomo de halógeno tal como fluoro)

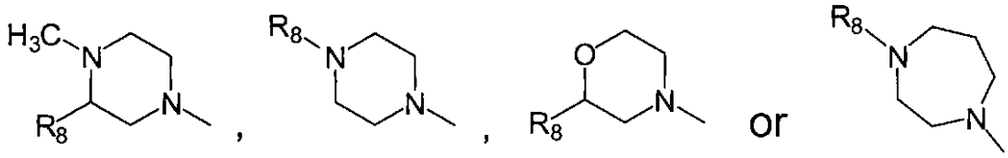
y similares.

En cuanto al "sustituyente" en el anillo B_1, anillo B_2, anillo B_3, y anillo B_4, se incluyen aquellos que son iguales al "sustituyente" en el "alquilo inferior que puede estar sustituido" descripto con anterioridad, y puede haber 1 a 5, con preferencia 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible.

En otra realización, la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es, con preferencia, cualquiera de las siguientes fórmulas:



donde:

R_8 es:

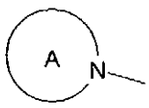
(1) arilo C_{6-14} que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxi, amino, y alquilamino C_{1-6}; (iv) alquiltio C_{1-6}; (v)

alquilsulfonilo C_{1-6}; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfinilo C_{1-6}; y (ix) alquilcarbonilo C_{1-6}; o

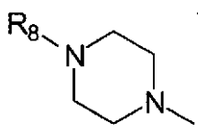
(2) un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno, distinto a un átomo de carbono, y que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y fenilo que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6}.

Como para el "arilo C_{6-14}" en R_8 anterior, se prefiere fenilo. En cuanto al "anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno, distinto a un átomo de carbono" en R_8 anterior se prefieren, piridilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, o pirazolopirimidinilo.

La fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es, con más preferencia, la siguiente fórmula:



donde:

R_8 es:

(1) fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxi, amino, y dialquilamino C_{1-6} ; (iv) alquiltio C_{1-6} ; (v) alquilsulfonilo C_{1-6}; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfinilo C_{1-6} ; y (ix) alquilcarbonilo C_{1-6};

(2) piridilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6};

(3) pirimidinilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de fenilo que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6}, y un átomo de halógeno;

(4) tiadiazolilo que puede estar sustituido con un fenilo;

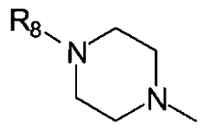
(5) tiazolilo;

(6) pirazolilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C_{1-6};

(7) isoxazolilo;

(8) imidazolilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C_{2-6}; o

(9) pirazolopirimidinilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C_{1-6}; y además, con más preferencia, la siguiente fórmula:



donde:

R_8 es un fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(1) un átomo de halógeno;

(2) alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno;

(3) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxi, amino, y dialquilamino C_{1-6};

(4) alquiltio C_{1-6};

(5) alquilsulfonilo C_{1-6};

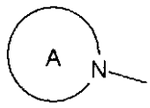
(6) ciano;

(7) carbamoilo;

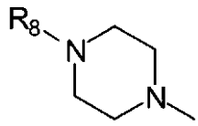
(8) alquilsulfinilo C_{1-6}; y

(9) alquilcarbonilo C_{1-6}.

Con preferencia particular, la fórmula estructural parcial:



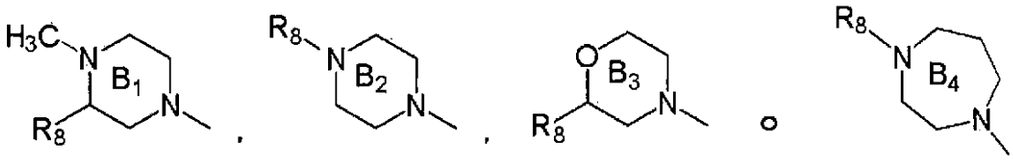
de la Fórmula (I) es la siguiente fórmula:



donde:

R_8 es un fenilo que está sustituido con 1 a 3 alcoxi C_{1-6}.

En cuanto al Compuesto (I), el anillo A es, con preferencia, cualquiera de las siguientes fórmulas:



donde:

R_8 es fenilo que tiene alcoxi C_{1-6} y/o un halógeno como un sustituyente, fenilo que tiene alquilo C_{1-6} como un sustituyente, grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido, grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene azufre que puede estar sustituido y similares;

el anillo B_1 es un anillo de piperazina que puede estar sustituido en forma adicional;

el anillo B_2 es un anillo de piperazina que puede estar sustituido en forma adicional;

el anillo B_3 es un anillo de morfolina que puede estar sustituido en forma adicional;

el anillo B_4 es un anillo de homopiperazina que puede estar sustituido en forma adicional,

R_1 es un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido,

R_2 es un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, o, R_1 y R_2 junto con un átomo de carbono contiguo pueden formar un homociclo o heterociclo de 3 a 8 miembros que puede estar sustituido,

R_3 es un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} que puede estar halogenado,

R_4 es un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} que puede estar halogenado,

R_5 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, alquinilo C_{2-6} que puede estar sustituido, cicloalquilo que puede estar sustituido, arilo que puede estar sustituido, heterociclo aromático que puede estar sustituido, amino que puede estar sustituido, o acilo,

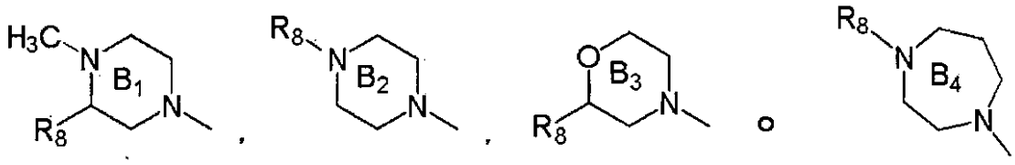
R_6 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, alquenilo C_{2-6} que puede estar sustituido, cicloalquilo que puede estar sustituido, arilo que puede estar

sustituido, heterociclo aromático que puede estar sustituido, amino que puede estar sustituido, o acilo,

R_7 es un átomo de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido, o acilo que puede estar sustituido.

Entre estos, se prefieren aquellos donde

el anillo A es



[en la fórmula,

R_8 es fenilo que tiene alcoxi C_{1-3} y/o un halógeno como un sustituyente, fenilo que tiene alquilo C_{1-3} como un sustituyente, grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido, grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros que contiene azufre que puede estar sustituido y similares;

el anillo B_1 es un anillo de piperazina que puede estar sustituido en forma adicional;

el anillo B_2 es un anillo de piperazina que puede estar sustituido en forma adicional;

el anillo B_3 es un anillo de morfolina que puede estar sustituido en forma adicional;

el anillo B_4 es un anillo de homopiperazina que puede estar sustituido en forma adicional],

R_1 es un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-3} que puede estar sustituido,

R_2 es un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-3} que puede estar sustituido, o, R_1 y R_2 junto con un átomo de carbono contiguo pueden formar un homociclo o heterociclo de 3 a 5 miembros que puede estar sustituido,

R_3 es un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-4} que puede estar halogenado,

R_4 es un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-4} que puede estar halogenado,

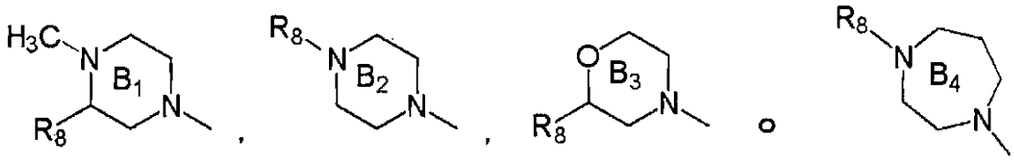
R_5 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-3} que puede estar sustituido, alquenilo C_{2-4} que puede estar sustituido, cicloalquilo que puede estar sustituido, arilo que puede estar sustituido, heterociclo aromático que puede estar sustituido, amino que puede estar sustituido, o acilo,

R_6 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-3} que puede estar sustituido, alquenilo C_{2-4} que puede estar sustituido, cicloalquilo que puede estar sustituido, arilo que puede estar sustituido, heterociclo aromático que puede estar sustituido, amino que puede estar sustituido, o acilo,

R_7 es un átomo de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-3} que puede estar sustituido, alcoxi C_{1-3} que puede estar sustituido, o acilo que puede estar sustituido.

Entre estos, se prefieren aquellos que

el anillo A es



[en la fórmula,

R_8 es fenilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, metilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, fluoro), etilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, hidroxi), isopropilo, ciano, dimetilamino, metoxi que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, fluoro, cloro), etoxi, fluoro, cloro, bromo, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, dimetilaminometilo, aminometilo, acetilo y similares), benzamida, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 4-feniltriazolilo, tiazolilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, fenilo), tiazol, pirimidilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, cloro, fenilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, metoxi)), pirazol-4-ilo que puede estar sustituido

con un sustituyente (por ejemplo, metilo) y similares;

el anillo B_1 es un anillo de piperazina que puede estar sustituido en forma adicional;

el anillo B_2 es un anillo de piperazina que puede estar sustituido en forma adicional;

el anillo B_3 es un anillo de morfolina que puede estar sustituido en forma adicional;

el anillo B_4 es un anillo de homopiperazina que puede estar sustituido en forma adicional],

R_1 es un átomo de hidrógeno, o metilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, hidroxi), etilo,

R_2 es un átomo de hidrógeno, metilo, o metilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, metoxi, amino que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo: metilo, bencilo y similares), metilsulfanilo, metilsulfonilo, morfolina, tiomorfolina (por ejemplo: 1,1-dióxidotiomorfolina), pirazolilo, 2-metil-1H-imidazolilo, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano, pirrolidinilo, dimetiltetrahidrofuranilo, metiltio, piperidino y similares), etilo,

o R_1 y R_2 junto con átomo de carbono contiguo forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, piranilo o

piperidinilo,

R_3 es un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, o ter-butilo,

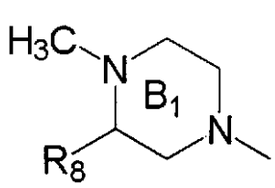
R_4 es un átomo de hidrógeno, metilo, etilo,

R_5 es un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isopropenilo, vinilo, ciclopropilo, fenilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, amino), furilo, o piridilo,

R_6 es un átomo de hidrógeno, metilo, fenilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, metilo), 4-tolilo, 4-metoxifenilo, o piridilo,

R_7 es un átomo de hidrógeno, hidroxi, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1-hidroxietilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, acetilo, o propionilo.

Entre estos, en particular, se prefieren aquellos donde el Anillo A es



[en la fórmula,

R_8 es fenilo que está sustituido con 1 a 2 grupos metoxi],

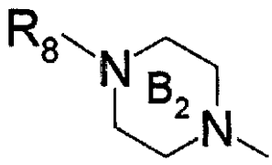
R_1 y R_2 son metilo,

R_3 y R_4 son un átomo de hidrógeno,

R_5 a R_7 son metilo.

O, se prefieren aquellos donde

el anillo A es



[en la fórmula,

R_8 es fenilo que puede estar sustituido con un sustituyente (metilo que puede estar sustituido con fluoro, etilo que puede estar sustituido con hidroxi, isopropilo, ciano, dimetilamino, metoxi que puede estar sustituido con fluoro o cloro, etoxi, fluoro, cloro, bromo, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, dimetilaminometilo, aminometilo, acetilo), piridilo que puede estar sustituido con metoxi, benzamida, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, triazolilo que puede estar sustituido con fenilo (por ejemplo, 4-feniltriazolilo), tiazolilo, tiazol, tiadiazol que puede estar sustituido con fenilo, pirimidilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, cloro, fenilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo, metoxi)), o pirazol-4-ilo que puede estar sustituido con metilo],

R_1 es un átomo de hidrógeno, metilo que puede estar

sustituido con hidroxi, o etilo,

R_2 es un átomo de hidrógeno, o metilo que puede estar sustituido con un sustituyente (metoxi, amino, amino que está sustituido con metilo o etilo, amino que está sustituido con bencilo, metilsulfanilo, metilsulfonilo, morfolina, tiomorfolina, pirazolilo, 2-metil-1H-imidazolilo, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano, pirrolidinilo, dimetiltetrahidrofuranilo, piperidino, o metiltio),

o, R_1 y R_2 junto con átomo de carbono contiguo forman ciclopentilo o piranilo,

R_3 es un átomo de hidrógeno, metilo o ter-butilo,

R_4 es un átomo de hidrógeno,

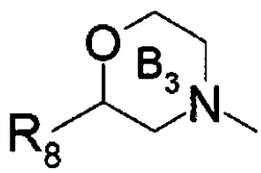
R_5 es un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isopropenilo, vinilo, ciclopropilo, fenilo, dimetilaminofenilo o furilo,

R_6 es un átomo de hidrógeno, metilo, 4-tolilo o piridilo,

R_7 es un átomo de hidrógeno, hidroxi, metilo, 1-hidroxietilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, o acetilo.

O, se prefieren aquellos donde

el anillo A es



[en la fórmula,

R_8 es fenilo que puede estar sustituido con metoxi, o bencilo],

R_1 y R_2 son metilo,

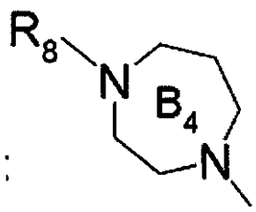
R_3 y R_4 son un átomo de hidrógeno,

R_5 y R_6 son un átomo de hidrógeno o metilo,

R_7 es metilo.

O, se prefieren aquellos donde

el anillo A es



[en la fórmula,

R_8 es fenilo que puede estar sustituido con metoxi],

R_1 y R_2 son metilo y similares,

R_3 y R_4 son un átomo de hidrógeno,

R_5 a R_7 son metilo y similares.

En otra realización, el Compuesto (I) es, con preferencia, el siguiente compuesto: Compuesto (I-1), Compuesto (I-2),

Compuesto (I-3), Compuesto (I-4), Compuesto (I-5), o Compuesto (I-6).

[Compuesto I-1]

Compuesto (I), donde

R_1 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi;

R_2 es:

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un hidroxi, amino, di-alquilamino C_{1-6}, (alquil C_{1-6})(bencil)amino, mono-alquilamino C_{1-6}, di-bencilamino, alquil C_{1-6}-carbonilamino, formiloxi, alquilsulfoniloxi C_{1-6}, ciano, carboxi, mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de alcoxi C_{1-6} y fenilo, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, morfolina, 1,1-dióxidotiomorfolina, pirazolilo, imidazolilo sustituido con alquilo C_{1-6}, pirrolidinilo, piperidilo sustituido con un oxo o hidroxi, y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]deca-8-ilo; o

R_1 y R_2 forman un anillo de ciclopentano o un anillo de tetrahidropirano junto con un átomo de carbono contiguo.

En cuanto al Compuesto (I-1), se prefieren en particular

aquellos donde

R_1 es alquilo C_{1-6}; y

R_2 es un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi. Entre otros, R_1 y R_2 son, con preferencia, alquilo C_{1-6}, y, en particular, metilo.

[Compuesto (I-2)]

Compuesto (I), donde

R_3 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y

R_4 es un átomo de hidrógeno.

En cuanto al Compuesto (I-2), se prefieren aquellos donde

R_3 y R_4 son un átomo de hidrógeno.

[Compuesto (I-3)]

Compuesto (I), donde

R_5 es un átomo de hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido, y contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno distinto a un átomo de carbono;

R_6 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, un anillo

heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido, y contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno distintos a un átomo de carbono, o un átomo de halógeno, y

R_7 es un átomo de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, o alquilcarbonilo C_{1-6}.

En cuanto al "arilo C_{6-14} ", se prefiere fenilo. En cuanto al "anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno distinto a un átomo de carbono", se prefieren furilo y piridilo. Se prefiere un furilo para el anillo heterocíclico aromático en R_5, y se prefiere un piridilo para el anillo heterocíclico aromático en R_6.

En cuanto al Compuesto (I-3), son más preferibles aquellos donde

R_5 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo sustituido con dialquilamino C_{1-6}, o furilo;

R_6 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, fenilo sustituido con alquilo C_{1-6}, piridilo, o un átomo de halógeno; y

R_7 es un átomo de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} que puede

estar sustituido con un hidroxi, alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6}, o alquilcarbonilo C_{1-6}; y son aún más preferibles aquellos donde

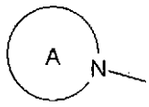
R_5 es alquilo C_{1-6};

R_6 es alquilo C_{1-6}; y

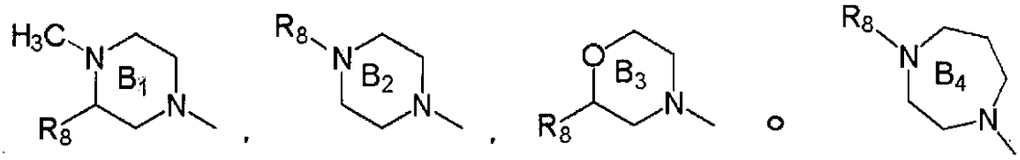
R_7 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}.

[Compuesto (I-4)]

Compuesto (I), donde la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es cualquiera de las siguientes fórmulas:



donde:

R_8 es arilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido;

el anillo B_1 es otro anillo de piperazina opcionalmente sustituido;

el anillo B_2 es otro anillo de piperazina opcionalmente sustituido;

el anillo B_3 es otro anillo de morfolina opcionalmente sustituido;

el anillo B_4 es otro anillo de homopiperazina opcionalmente sustituido;

——
.....

es un enlace simple;

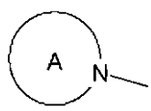
R_5 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno distinto a un átomo de carbono;

R_6 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, anillo heterocíclico aromático que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno distinto a un átomo de carbono, o un átomo de halógeno; y

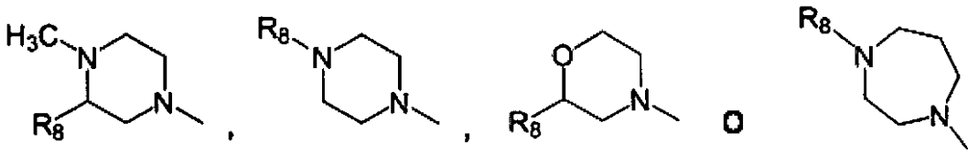
R_7 es un átomo de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, o alquilcarbonilo C_{1-6}.

[Compuesto (I-5)]

Compuesto (I), donde la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es cualquiera de las siguientes fórmulas:



donde:

R_8 es:

(1) Arilo C_{6-14} que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxi, amino, y dialquilamino C_{1-6}; (iv) alquiltio C_{1-6}; (v) alquilsulfonilo C_{1-6}; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfinilo C_{1-6}; y (ix) alquilcarbonilo C_{1-6}; o

(2) un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno, distinto a un átomo de carbono, y que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y fenilo que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6};

es un enlace simple;

R_1 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi;

R_2 es:

(1) un átomo de hidrógeno; o

(2) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un hidroxi, amino, di-alquilamino C_{1-6}, (alquil C1-6)(bencil)amino, mono-alquilamino C_{1-6}, di-bencilamino, alquil C_{1-6}-carbonilamino, formiloxi, alquilsulfoniloxi C_{1-6}, ciano, carboxi, mono-alquil C_{1-6} -carbamoilo, alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de alcoxi C_{1-6} y fenilo, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, morfolina, 1,1-dióxidotiomorfolina, pirazolilo, imidazolilo sustituido con alquilo C_{1-6}, pirrolidinilo, piperidinilo sustituido con un oxo o hidroxi, y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]deca-8-ilo; o

R_1 y R_2 forman un anillo de ciclopentano o un anillo de tetrahidropirano junto con un átomo de carbono contiguo;

R_3 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y

R_4 es un átomo de hidrógeno;

R_5 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo sustituido con dialquilamino C_{1-6},

o furilo;

R_6 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, fenilo sustituido con alquilo C_{1-6}, piridilo, o un átomo de halógeno, y

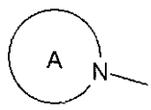
R_7 es un átomo de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi, alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6}, o alquilcarbonilo C_{1-6}.

R_8 es, con preferencia:

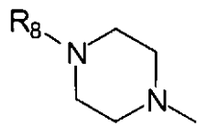
(1) fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxi, amino, y dialquilamino C_{1-6}; (iv) alquiltio C_{1-6}; (v) alquilsulfonilo C_{1-6}; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfinilo C_{1-6}; y (ix) alquilcarbonilo C_{1-6}; o

(2) pirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, o pirazolopirimidinilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y fenilo que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6}.

En cuanto al Compuesto (I-5), la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es, con preferencia, la siguiente fórmula:



donde:

R_8 es:

(1) fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxi, amino, y dialquilamino C_{1-6}; (iv) alquiltio C_{1-6}; (v) alquilsulfonilo C_{1-6}; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfinilo C_{1-6}; y (ix) alquilcarbonilo C_{1-6};

(2) piridilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6};

(3) pirimidinilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de fenilo que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6}, y un átomo de halógeno;

(4) tiadiazolilo que puede estar sustituido con un fenilo;

(5) tiazolilo;

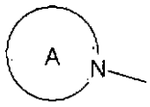
(6) pirazolilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C_{1-6};

(7) isoxazolilo;

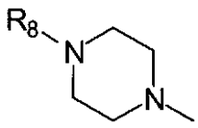
(8) imidazolilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C_{2-6}; o

(9) pirazolopirimidinilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C_{1-6}.

La fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es, con más preferencia, la siguiente fórmula:



donde:

R_8 es un fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(1) un átomo de halógeno;

(2) alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno;

(3) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxi, amino, y dialquilamino C_{1-6};

(4) alquiltio C_{1-6};

(5) alquilsulfonilo C_{1-6};

(6) ciano;

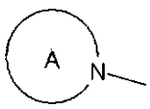
(7) carbamoilo;

(8) alquilsulfinilo C_{1-6}; y

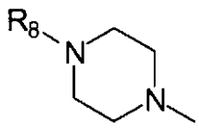
(9) alquilcarbonilo C_{1-6}.

[Compuesto (I-6)]

Compuesto (I), donde la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la siguiente fórmula:



donde:

R_8 es un fenilo que está sustituido con 1 a 3 alcoxi C_{1-6};



es un enlace simple;

R_1 es alquilo C_{1-6};

R_2 es un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi;

R_3 y R_4 son un átomo de hidrógeno;

R_5 es alquilo C_{1-6};

R_6 es alquilo C_{1-6}; y

R_7 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}.

En cuanto al Compuesto (I-6), R_1 y R_2 son, con preferencia, alquilo C_{1-6}, en particular metilo.

Como un ejemplo más específico del Compuesto (I), se prefieren los compuestos descriptos en los siguientes Ejemplos 1 a 144 o sales de los mismos. En particular, se prefieren los siguientes compuestos:

1-(4-Metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina o una sal del mismo;

1-(4-Metoxifenil)-4-[(2R)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina o una sal del mismo;

1-(4-Metoxifenil)-4-[(2S)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina o una sal del mismo;

1-(4-Metoxifenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina o una sal del mismo;

1-(4-Etoxifenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina o una sal del mismo;

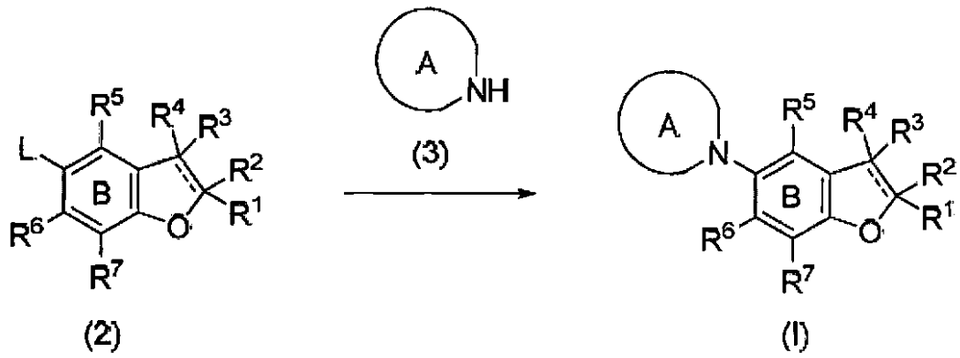
(-)-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol o una sal del mismo; y

(+)-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol o una sal del

mismo.

En adelante, se describe el método para producir el Compuesto (I). Además, todos los Compuestos (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (7) y (7a) descriptos a continuación se incluyen en el Compuesto (I). El Compuesto (I) puede producirse por el uso de un método de síntesis orgánica general u otro método de síntesis orgánica bien conocido (por ejemplo: documento WO2004/016576). Cada símbolo para los compuestos que se describen en breves figuras de esquemas de reacción tiene el mismo significado definido en el anterior. Los compuestos descriptos en el esquema de reacción incluyen formas Salinas de los compuestos, y como un ejemplo de la sal, también pueden mencionarse aquellos que son iguales a la sal del Compuesto (I).

Esquema de reacción 1:



En el Esquema de reacción 1, L es un grupo saliente, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

De acuerdo con el Esquema de reacción 1, el compuesto (2) se hace reaccionar con el compuesto amino cíclico de 4 a 8 miembros (3) representado por la siguiente fórmula:



(en la fórmula, el anillo A es lo definido con anterioridad), en presencia de una base, si se desea, para producir el Compuesto (I). Siendo necesario, se utilizan un catalizador tal como cobre, sal de cobre y similares. Además, en miras del método descripto en Chemistry Letters 1983, 927-928 pages, puede utilizarse un catalizador tal como paladio o níquel y similares y un ligando (por ejemplo, fosfina, piridinas y similares).

En cuanto al "sustituyente que puede estar incluido (en el anillo B) además de L" del Compuesto (2), se utilizan en la misma cantidad aquellos que son iguales al "sustituyente que puede estar incluido en forma adicional" en el anillo B del Compuesto (I).

El Compuesto (3) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con un método conocido per se.

La cantidad del Compuesto (3) a utilizar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, con

preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (2).

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L, pueden mencionarse un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-6} que puede estar halogenado (por ejemplo, metansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi, triclorometansulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", pueden mencionarse arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como un ejemplo específico, pueden mencionarse bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares.

En cuanto a la "base", se incluyen, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio y similares,

aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, N-etildiisopropilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos metálicos tales como métoxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares, y similares.

La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (2).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y

similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, y un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En cuanto al catalizador de cobre, se utilizan cobre, cobre halogenado (CuI, CuBr, CuCl y similares), óxido de cobre (CuO) y similares.

La cantidad de catalizador de cobre a utilizar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 en comparación con 1 mol del Compuesto (2).

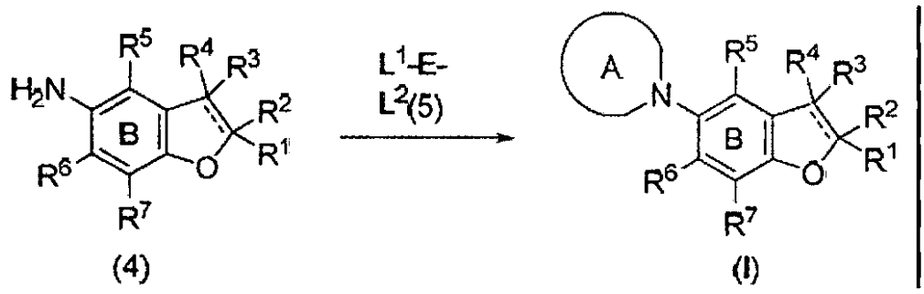
En cuanto al ligando, se prefieren fosfinas. Se utilizan trialquil fosfina, triaril fosfina, trialcoxi fosfina y similares. En cuanto al catalizador de paladio, se utilizan acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenil fosfina)paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio y similares.

La cantidad de fosfina a utilizar es de aproximadamente

0,001 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del Compuesto (2). La cantidad del catalizador de paladio a utilizar es de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (2).

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -30 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 0 a aproximadamente 150°C.

Esquema de reacción 2



En el Esquema de reacción 2, L^1 y L^2 representan el mismo grupo saliente o uno diferente, E representa un grupo atómico que constituye el anillo A con la excepción de que el átomo de nitrógeno unido al anillo B del Compuesto (I), y otros

símbolos son lo definido con anterioridad.

De acuerdo con el Esquema de reacción 2, el compuesto (4) se hace reaccionar con el compuesto (5) representado por la siguiente fórmula:

L^1-E-L^2

en presencia de una base, si se desea, para producir el Compuesto (I).

En cuanto al "sustituyente que puede estar incluido en forma adicional" en el anillo B para el Compuesto (4), se utilizan en la misma cantidad aquellos que son iguales al "sustituyente que puede estar incluido en forma adicional" en el anillo B del Compuesto (I).

El Compuesto (5) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con un método conocido per se.

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L^1 y L^2, pueden mencionarse hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-5} (por ejemplo, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, triclorometansulfoniloxi y similares) que puede estar halogenado, arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro, y similares pueden mencionarse. Específicamente, pueden mencionarse bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares.

La cantidad del Compuesto (5) a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 en comparación con 1 mol del Compuesto (4).

En cuanto a la "base", se incluyen, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y

similares, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares, y similares.

La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (4). Además, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en co-presencia de sales de amonio cuaternario o yoduros metálicos con la base.

Como un ejemplo de las "sales de amonio cuaternario", pueden mencionarse, por ejemplo, yoduro de tetrabutil amonio y similares.

Como un ejemplo del "yoduro metálico", pueden mencionarse, por ejemplo, yoduro de potasio y similares.

La cantidad de sales de amonio cuaternario a utilizar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del Compuesto (4).

La cantidad del yoduro metálico a utilizar es de

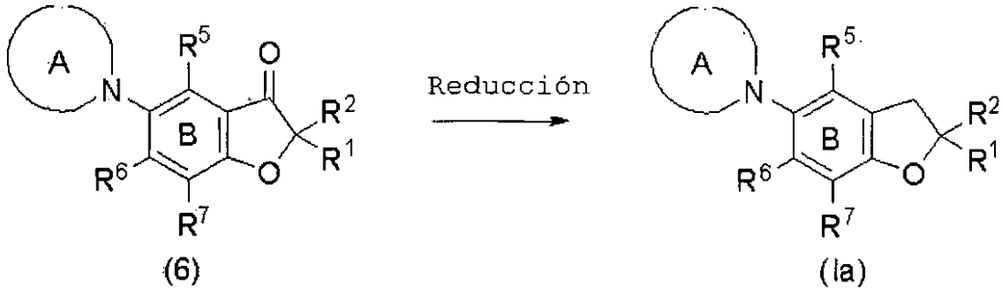
aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del Compuesto (4).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, y un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 24 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20

a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 20 a aproximadamente 150°C.

Esquema de reacción 3



(6) (Ia)

En el Esquema de reacción 3, los símbolos son lo definido con anterioridad.

El Compuesto (Ia) se producen por la reducción del Compuesto (6) con un agente reductor de acuerdo con el Esquema de reacción 3.

En cuanto al "sustituyente que puede estar incluido en forma adicional" en el anillo B para el Compuesto (6), se utilizan en la misma cantidad aquellos que son iguales al "sustituyente que puede estar incluido en forma adicional" en el anillo B del Compuesto (Ia).

En cuanto al "agente reductor", se utilizan hidruros metálicos tales como borohidruro de sodio, hidruro de litio aluminio, hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio, complejo de borano tetrahidrofurano, hidruro de diisobutil aluminio y similares. Si se desea, pueden agregarse ácidos

de Lewis tales como tetracloruro de titanio o cloruro de aluminio y similares.

La cantidad del agente reductor a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (6).

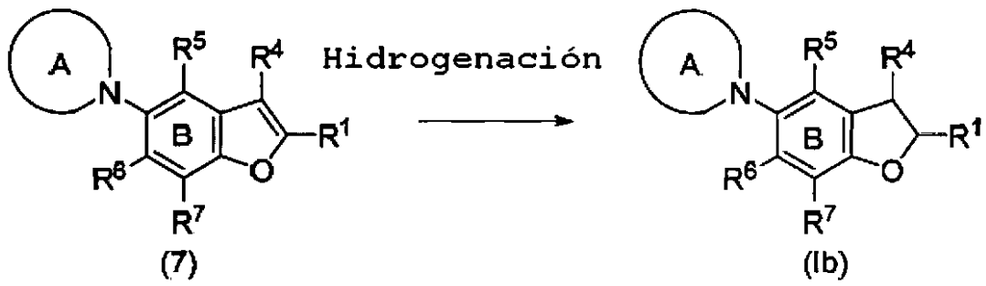
La cantidad de los ácidos de Lewis a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (6).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo

y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, y un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 0 a aproximadamente 120°C.

Esquema de reacción 4



En el Esquema de reacción 4, los símbolos son lo definido con anterioridad.

El Compuesto (Ib) se produce de acuerdo con reacción de hidrogenación por contacto del Compuesto (7) en presencia de varios catalizadores bajo una atmósfera de hidrógeno de acuerdo con el Esquema de reacción 4.

En cuanto al "sustituyente que puede estar incluido en forma adicional" en el anillo B para el Compuesto (7), se

utilizan en la misma cantidad aquellos que son iguales al "sustituyente que puede estar incluido en forma adicional" en el anillo B del Compuesto (Ib).

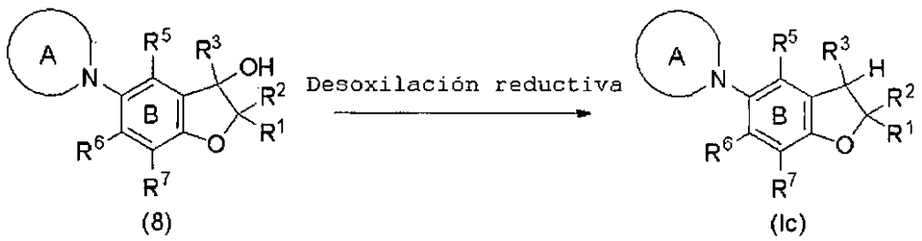
En cuanto al catalizador a utilizar, se utilizan óxido de platino, carbono activado que se agrega con platino, carbono activado que se agrega con paladio, níquel, óxido de cobre-cromo, rodio, cobalto, rutenio y similares. La cantidad del catalizador a utilizar es de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000% en peso, con preferencia, de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000% en peso en comparación con el Compuesto (7).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, agua, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente

30 minutos a aproximadamente 48 horas, con preferencia, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente 0 minutos a aproximadamente 120°C, con preferencia, de aproximadamente 20 a aproximadamente 80°C.

Esquema de reacción 5



(8) (Ic)

En el Esquema de reacción 5, los símbolos son lo definido con anterioridad.

El Compuesto (Ic) se produce de acuerdo con la desoxilación reductiva del Compuesto (8) por el uso de un agente reductor de acuerdo con el Esquema de reacción 5.

En cuanto al "sustituyente que puede estar incluido en forma adicional" en el anillo B para el Compuesto (8), se utilizan en la misma cantidad aquellos que son iguales al "sustituyente que puede estar incluido en forma adicional" en el anillo B del Compuesto (Ic).

En cuanto a la desoxilación reductiva, se incluyen un método de hidrogenación conocido per se, un método en el que se utiliza un reactivo de órgano silicio (reactivo de

alquilsilano y similares) y similares.

El Compuesto (Ic) puede producirse por la reacción del Compuesto (8) con un catalizador metálico bajo una atmósfera de nitrógeno de acuerdo con el método de hidrogenación. Si se desea, puede agregarse un catalizador ácido adecuado.

En cuanto al "catalizador metálico", se utilizan níquel de Raney, óxido de platino, paladio metálico, carbono activado que se agrega con paladio, y similares. La cantidad de cada "catalizador metálico" a utilizar es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000% en peso, con preferencia, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20% en peso en comparación del compuesto (8).

En cuanto al "catalizador ácido", se utilizan ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluen sulfónico y similares, ácidos minerales tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y similares. La cantidad de cada "catalizador ácido" a utilizar es de aproximadamente 0,1 a exceso de mol en comparación con 1 mol del compuesto (8).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance,

con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, ácidos orgánicos tales como ácido acético y similares, agua, o un solvente mezcla de los mismos, y similares. En general, la presión de hidrógeno es de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 atm, con preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 atm. En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 a 24 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente 0 minutos a aproximadamente 120°C, con preferencia, de aproximadamente 20 a aproximadamente 80°C.

Respecto al método para utilizar un reactivo organosilizante (reactivo de alquilsilano), el compuesto (Ic) puede producirse por la reacción del Compuesto (8) con el reactivo de alquilsilano y ácido.

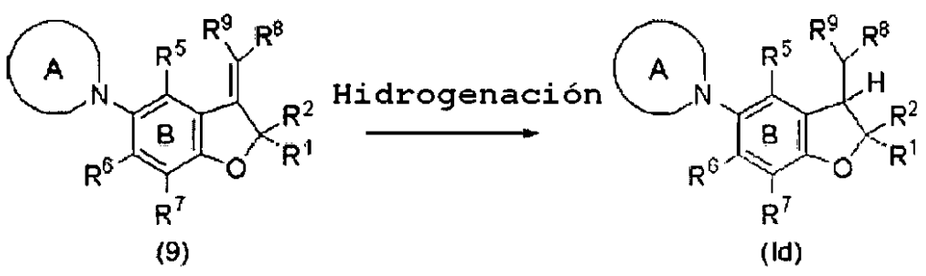
Los ejemplos del reactivo de alquilsilano incluyen trietilsilano, fenildimetil silano y similares. La cantidad

del "reactivo de alquilsilano" a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 20 moles, con preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles en comparación con 1 mol del compuesto (8).

En cuanto al ácido, se utilizan ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético y similares. La cantidad de los ácidos a utilizar es de aproximadamente 0,1 a exceso de mol en comparación con 1 mol del compuesto (8).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar solvente alguno o utilizando un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético y similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

Esquema de reacción 6



En el Esquema de reacción 6, R^8 y R^9 son un hidrógeno, o un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

El Compuesto (Id) se produce de acuerdo con reacción de hidrogenación por contacto del Compuesto (9) en presencia de varios catalizadores bajo una atmósfera de hidrógeno de acuerdo con el Esquema de reacción 6.

En cuanto al "sustituyente que puede estar incluido en forma adicional" en el anillo B para el Compuesto (9), se utilizan en la misma cantidad aquellos que son iguales al "sustituyente que puede estar incluido en forma adicional" en el anillo B del Compuesto (Id).

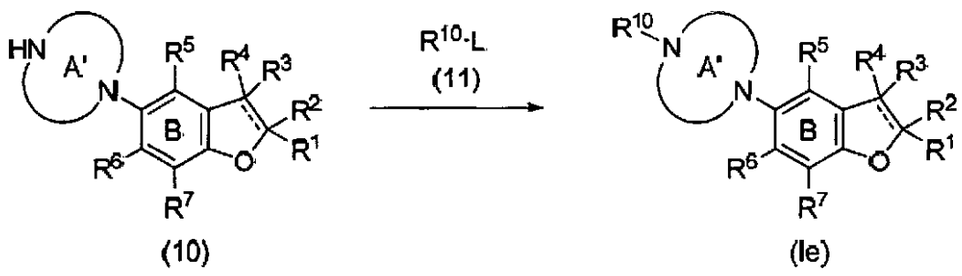
En cuanto al catalizador a utilizar, se utilizan óxido de platino, carbono activado que se agrega con platino, carbono activado que se agrega con paladio, níquel, óxido de cobre-cromo, rodio, cobalto, rutenio y similares. La cantidad del catalizador a utilizar es de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000% en peso, con preferencia, de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000% en peso en comparación con el Compuesto (9).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien

no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, agua y similares o un solvente mezcla de los mismo, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas, con preferencia, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente 0 minutos a aproximadamente 120°C, con preferencia, de aproximadamente 20 a aproximadamente 80°C.

Esquema de reacción 7



En el Esquema de reacción 7, L es un grupo saliente, R^{10} es un anillo de benceno o un anillo heteroarilo que puede estar sustituido, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

De acuerdo con el Esquema de reacción 7, el compuesto (10) se reacciona con benceno y el derivado heterocíclico (11) que está representado por la siguiente fórmula:

R^{10}-L

en presencia de una base, si se desea, para dar el Compuesto (Ie). Siendo necesario, se utiliza un catalizador tal como cobre, sal de cobre y similares. Además, en miras del método descripto en Chemistry Letters 1983, 927-928 pages, puede utilizarse un catalizador tal como paladio o níquel y similares y un ligando (por ejemplo, fosfina, piridinas y similares).

En cuanto al "sustituyente que puede estar incluido en forma adicional" en el anillo B del Compuesto (10), se utilizan en la misma cantidad aquellos que son iguales al "sustituyente que puede estar incluido en forma adicional" en el anillo B del Compuesto (Ie).

El Compuesto (11) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con un método conocido per se.

La cantidad del Compuesto (11) a utilizar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (10).

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L, pueden mencionarse un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-5} que puede estar halogenado (por ejemplo, metansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi, triclorometansulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", pueden mencionarse arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como un ejemplo específico, bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares pueden mencionarse.

En cuanto a la "base", se incluyen, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina,

N-etildiisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos metálicos tales como métoxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares, y similares.

La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (10).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como

N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, y un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En cuanto al catalizador de cobre, se utilizan cobre, cobre halogenado (CuI, CuBr, CuCl y similares), óxido de cobre (CuO) y similares.

La cantidad de catalizador de cobre a utilizar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 en comparación con 1 mol del Compuesto (10).

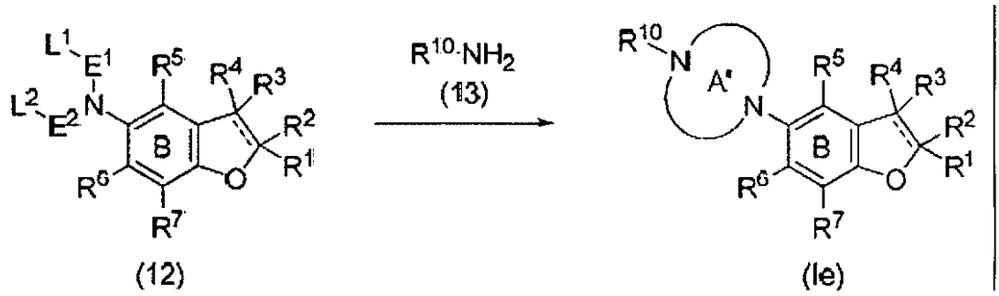
En cuanto al ligando, se prefieren fosfinas. Se utilizan trialquil fosfina, triaril fosfina, trialcoxi fosfina y similares. En cuanto al catalizador de paladio, se utilizan acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenil fosfina)paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio y similares.

La cantidad de fosfina a utilizar es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mol en comparación

con 1 mol del Compuesto (10). La cantidad del catalizador de paladio a utilizar es de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (10).

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -30 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 0 a aproximadamente 150°C.

Esquema de reacción 8



En el Esquema de reacción 8, L^1 y L^2, que son iguales o diferentes entre sí, son un grupo saliente, R^{10} es un anillo de benceno o un anillo heteroarilo que puede estar sustituido, E^1 y E^2 son un grupo atómico que constituye el anillo A' con la excepción de que los dos átomos de nitrógeno del Compuesto (Ie), y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

De acuerdo con el Esquema de reacción 8, el compuesto (12) se hace reaccionar con el compuesto (13) que está representado por la siguiente fórmula en presencia de una base, si se desea, para dar el Compuesto (Ie).

R^{10}-NH_2

En cuanto al "sustituyente que puede estar incluido en forma adicional" en el anillo B del Compuesto (12), se utilizan en la misma cantidad aquellos que son iguales al "sustituyente que puede estar incluido en forma adicional" en el anillo B del Compuesto (Ie).

El Compuesto (13) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con un método conocido per se.

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L^1 y L^2, hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-5} que puede estar halogenado (por ejemplo, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, triclorometansulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente y similares pueden mencionarse.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a

3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), Alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares pueden mencionarse. Como un ejemplo específico, bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares pueden mencionarse.

La cantidad del Compuesto (13) a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 en comparación con 1 mol del Compuesto (12).

En cuanto a la "base", se incluyen, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, N-etildiisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares,

amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares, y similares.

La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (12). Además, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en co-presencia de sales de amonio cuaternario o yoduros metálicos con la base.

Como un ejemplo de las "sales de amonio cuaternario", pueden mencionarse, por ejemplo, yoduro de tetrabutil amonio y similares.

Como un ejemplo del "yoduro metálico", pueden mencionarse, por ejemplo, yoduro de potasio y similares.

La cantidad de sales de amonio cuaternario a utilizar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del Compuesto (12).

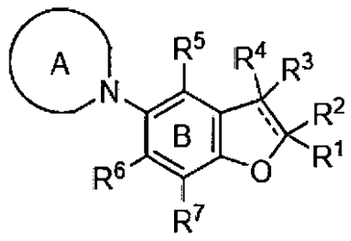
La cantidad de yoduro metálico a utilizar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol

en comparación con 1 mol del Compuesto (12).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, y un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 24 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 20 a aproximadamente 150°C.

Además, los sustituyentes de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 del Compuesto (I) de la presente invención que está representado por la siguiente fórmula y el sustituyente que se une a los átomos que constituyen el anillo A con la excepción del átomo de nitrógeno unido al anillo B:



(I)

puede convertirse en otros con base en una reacción orgánica general, por ejemplo, una reacción de reducción, una reacción de oxidación, una reacción de sustitución, una reacción de alquilación, una reacción de hidrólisis, una reacción de adición en la que se utiliza un reactivo de alquil litio o reactivo de Grignard, una reacción de aldol, una reacción de acoplamiento en la que se utiliza un catalizador de paladio, como una reacción de acoplamiento de Suzuki y una reacción de aminación de Buchwald, una reacción de condensación deshidratante como esterificación, amidación y similares, una reacción de alquilación reductiva y similares.

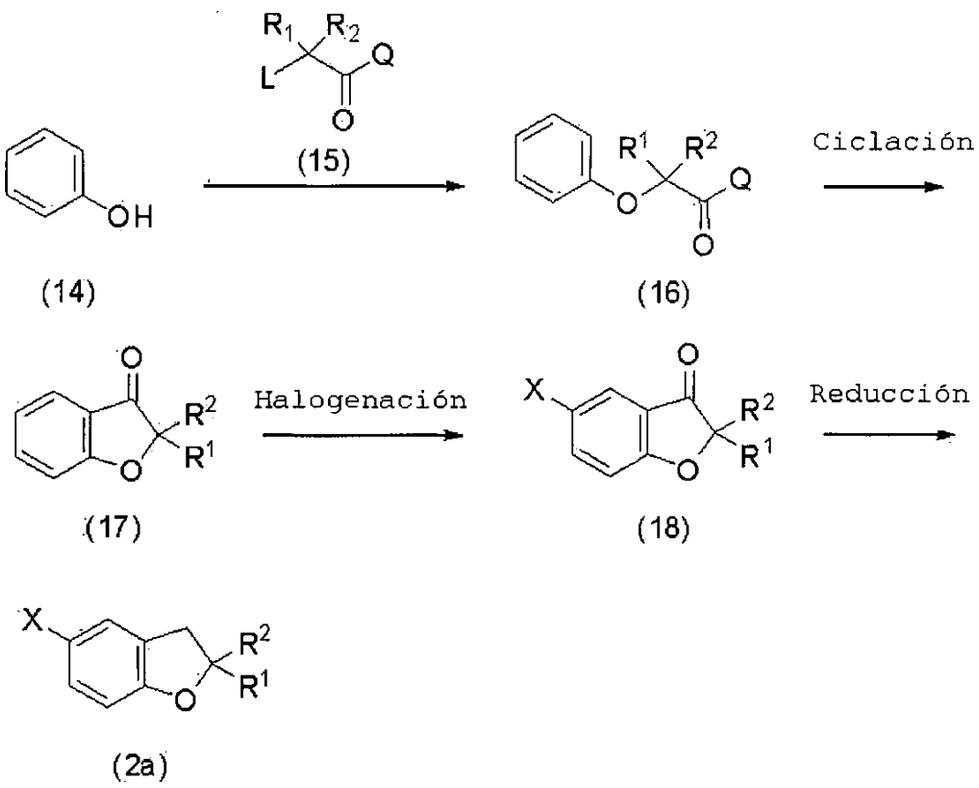
El producto puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método generalmente conocido en la técnica,

y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (2) se produce de acuerdo con los métodos conocidos per se, por ejemplo el método descripto en el documento JP-A No. 5-140142, u otros métodos que son similares a estos.

Además, el Compuesto (2a), que está incluido en el Compuesto (2), también se produce de acuerdo con el método descripto en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 9



En el Esquema de reacción 12, el grupo indicado por -CO-Q

es ácido carboxílico o derivados reactivos del mismo, L es un grupo saliente, X es un átomo de halógeno, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

El Compuesto (16) se produce por la reacción del Compuesto (14) y el Compuesto (15) en presencia de una base, si se desea.

El Compuesto (14) y el Compuesto (15) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con un método conocido per se.

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L, pueden mencionarse hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-6} (por ejemplo, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", pueden mencionarse arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares), halógeno (por ejemplo, cloro, bromo,

iodo y similares) y nitro y similares. Como un ejemplo específico, pueden mencionarse bencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi, p-bromobencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi y similares.

En cuanto a la "base", pueden mencionarse, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, N-etildiisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares, y similares.

La cantidad del Compuesto (15) a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (14).

La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (14). Además, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en co-presencia de sales de amonio cuaternario con la base.

Como un ejemplo de las "sales de amonio cuaternario", pueden mencionarse, por ejemplo, yoduro de tetrabutil amonio y similares.

La cantidad de sales de amonio cuaternario a utilizar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del Compuesto (14).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano,

cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, cetonas tales como acetona, metiletil cetona y similares, y un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 72 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente 0 a aproximadamente 120°C, con preferencia, de aproximadamente 0 a aproximadamente 60°C.

En lugar de la reacción anterior, También puede emplearse la reacción de Mitsunobu [Synthesis, 1981, 1 to 27 pages].

Para la reacción, el compuesto (14) y el Compuesto (15) donde L es OH se reaccionan en presencia de azodicarboxilatos (por ejemplo, dietilazodicarboxilato y similares) y fosfinas (por ejemplo, trifenil fosfina, tributil fosfina y similares).

La cantidad del Compuesto (15) a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (14).

La cantidad de "azodicarboxilatos" y "fosfinas" a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles, respectivamente, en comparación con 1 mol del compuesto (14).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, y un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 48 horas, con preferencia, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20

a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 0 a aproximadamente 100°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (17) se produce sometiendo el Compuesto (16) a una reacción de ciclación que es conocida en la técnica per se.

En cuanto a la reacción de ciclación, se lleva cabo por uso de ácido.

Para la reacción, Q es, con preferencia, hidroxi, halógeno y similares. De acuerdo con la reacción, el compuesto (16) se reacciona con ácido para obtener el Compuesto (17), según lo deseado.

En cuanto al "ácido", se utilizan ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, cloruro de hierro, cloruro de estaño (IV), tetracloruro de titanio, dietiléter de trifluoruro de boro y similares, ácidos minerales tales como ácido

polifosfórico, ácido sulfúrico y similares, ycidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluorometansulfónico y similares.

La cantidad del "ácido" a utilizar es de una cantidad catalítica a una cantidad en exceso, con preferencia, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10 moles en comparación con 1 mol del compuesto (16).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar solvente alguno o utilizando un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por disulfuro de carbono, nitroalcanos tales como nitrometano y similares, nitroarilos tales como nitrobenceno y similares, carbonos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,2-diclorobenceno y similares, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético y similares, anhídridos ácidos tales como anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético y similares o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 96 horas, con preferencia, de

aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 12 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -70 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente -40 a aproximadamente 150°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (18) se produce por la reacción del Compuesto (17) con un agente halogenante.

En cuanto al "agente halogenante", se utilizan cloro, bromo, yodo, imidas tales como imida N-clorosuccínica, imida N-bromosuccínica y similares, aductos de halógeno tales como tribromuro de benciltrimetilamonio y similares. La cantidad del reactivo halogenante a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 en comparación con 1 mol del Compuesto (17).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso

de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propionico y similares, nitroalcanos tales como nitrometano y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, quinolina y similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

La reacción se lleva cabo en presencia de una base, ácido de Lewis o hierro, si se desea.

En cuanto a la "base", pueden mencionarse, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio,

acetato de sodio, acetato de potasio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares. La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10 moles en comparación con 1 mol del compuesto (17).

En cuanto al "ácido de Lewis", pueden mencionarse cloruro de hierro, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y similares. La cantidad del ácido de Lewis a utilizar es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (17).

La cantidad del "hierro" a utilizar es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (17).

En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -50 a aproximadamente 150°C, con preferencia, de aproximadamente -20 a aproximadamente 100°C. En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas, con preferencia, de aproximadamente

10 minutos a aproximadamente 12 horas.

El Compuesto (2a) se produce por la reducción del Compuesto (18) con un agente reductor.

En cuanto al "agente reductor", se utilizan hidruros metálicos tales como borohidriro de sodio, hidruro de litio aluminio, hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio, complejo de borano tetrahidrofurano, hidruro de diisobutil aluminio y similares. Si se desea, pueden agregarse ácidos de Lewis tales como tetracloruro de titanio o cloruro de aluminio y similares.

La cantidad del agente reductor a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (18).

La cantidad de los ácidos de Lewis a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (18).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como

metanol, etanol, propanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, y un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 20 a aproximadamente 120°C.

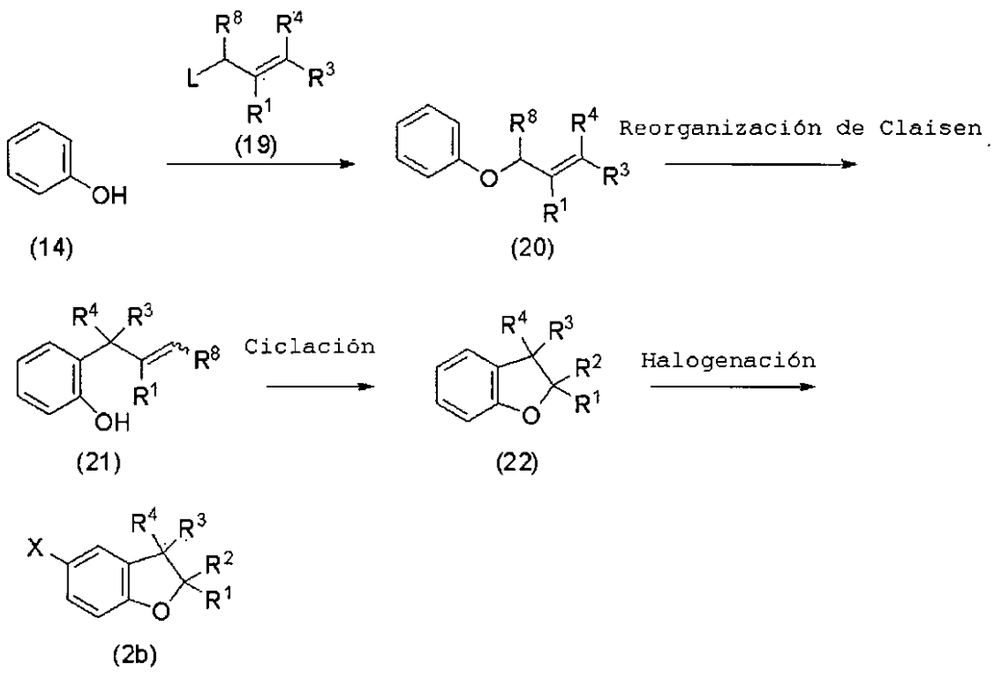
Además, cuando un átomo de halógeno está sustituido en la posición-para del grupo hidroxi del Compuesto (14), el compuesto (2a) puede producirse sin llevar a cabo la halogenación.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto

bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

Además, el compuesto (2b), que está incluido en el Compuesto (2), también se produce de acuerdo con el método descripto en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 10



En el Esquema de reacción 10, L es un grupo saliente, X es un átomo de halógeno, R^{11} es un átomo de hidrógeno o un grupo que se obtiene por la eliminación de un metileno de R^2, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

El Compuesto (20) se produce por la reacción del Compuesto (14) y el Compuesto (19) en presencia de una base, si se desea.

El Compuesto (14) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con un método conocido per se.

El Compuesto (19) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con un método conocido per se.

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L, pueden mencionarse hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", pueden mencionarse arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como un ejemplo

específico, pueden mencionarse bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares.

La cantidad del Compuesto (19) a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 en comparación con 1 mol del Compuesto (14).

En cuanto a la "base", pueden mencionarse, por ejemplo, bases inorgánicas que incluyen alcóxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, alcoxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, sales básicas tales como hidrógeno carbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de sodio y similares.

La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (14).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso

de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, con preferencia, se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos tales como ciclohexano, hexano, benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, dietil éter, diisopropil éter y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, agua o un solvente mezcla, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 8 horas, con preferencia, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente 0 a aproximadamente 120°C, con preferencia, de aproximadamente 25 a aproximadamente 100°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica,

y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (21) se produce por la reorganización de Claisen del Compuesto (20).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar solvente alguno o utilizando un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos tales como ciclohexano, hexano, benceno, tolueno, xileno, mesitileno y similares, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético y similares, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, dietil éter, diisopropil éter y similares, anilinas tales como N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

Además, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo por el uso de un catalizador ácido.

En cuanto al catalizador ácido, se utilizan ácidos de Lewis

tales como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y similares.

La cantidad de catalizador ácido a utilizar es, en el caso de ácido de Lewis, en general, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (20).

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -70 a aproximadamente 300°C, con preferencia, de aproximadamente 150 a aproximadamente 250°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (22) se produce por el cierre del anillo del Compuesto (21) por el uso de un catalizador ácido. En cuanto

al catalizador ácido, se utilizan ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y similares, ácidos sulfónicos tales como ácido p-toluensulfónico, ácido canfor sulfónico y similares, ácido de Lewis tales como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y similares.

La cantidad de catalizador ácido a utilizar es, en general, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 100 moles, con preferencia, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 moles en comparación con 1 mol del compuesto (21) para los ácidos minerales. La cantidad de catalizador ácido a utilizar es, en general, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (21) para los ácidos sulfónicos, por ejemplo.

Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar solvente alguno o utilizando un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal no se limita en particular a medida que la reacción avance. Sin embargo, cuando se utilizan ácidos minerales, con preferencia, es un solvente mezcla de agua y un solvente orgánico que incluye alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares, hidrocarburos

aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, dietil éter, diisopropil éter y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, o agua.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas, con preferencia, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -78 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente -20 a aproximadamente 150°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos de separación de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (2b) se produce por la reacción del Compuesto (22) con un agente halogenante.

En cuanto al "agente halogenante", se utilizan cloro, bromo, yodo, imidas tales como imida N-clorosuccínica, imida N-bromosuccínica y similares, aductos de halógeno tales como tribromuro de benciltrimetilamonio y similares. La cantidad del reactivo halogenante a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 en comparación con 1 mol del Compuesto (22).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como

acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propionico y similares, nitroalcanos tales como nitrometano y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, quinolina y similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

La reacción se lleva a cabo en presencia de una base, ácido de Lewis o hierro, si se desea.

En cuanto a la "base", pueden mencionarse, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares. La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22).

En cuanto al "ácido de Lewis", pueden mencionarse cloruro de hierro, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y similares.

La cantidad del ácido de Lewis a utilizar es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22).

La cantidad del "hierro" a utilizar es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22).

En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -50 a aproximadamente 150°C, con preferencia, de aproximadamente -20 a aproximadamente 100°C. En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas, con preferencia, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 12 horas.

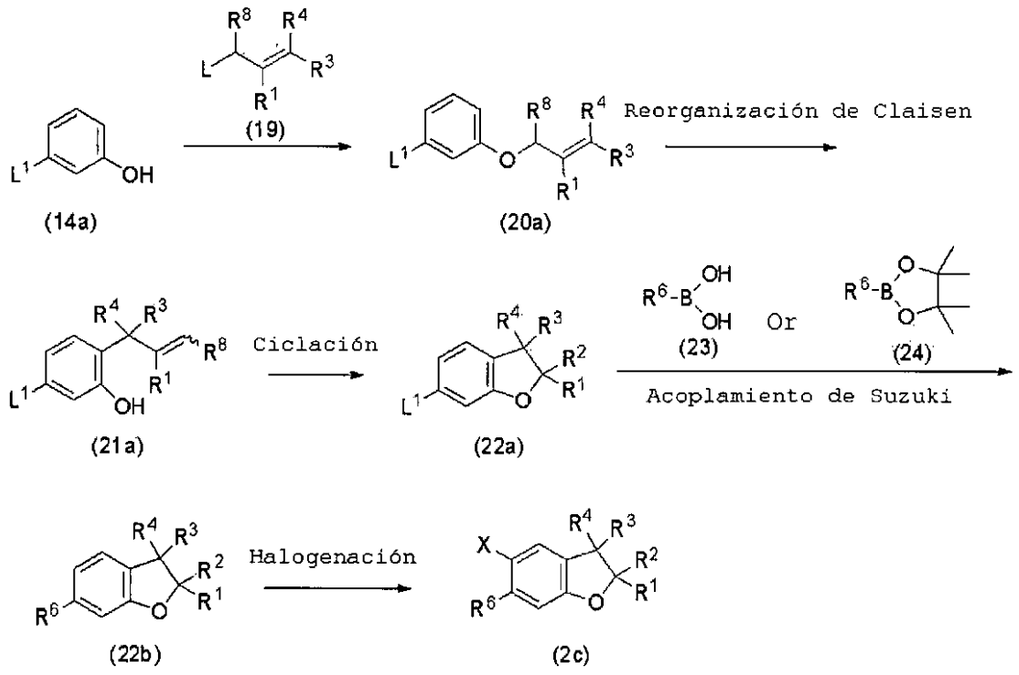
Además, cuando un átomo de halógeno está sustituido en la posición-para del grupo hidroxi del Compuesto (14), el compuesto (2b) puede producirse sin llevar a cabo la halogenación.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación,

cromatografía y similares).

Además, el compuesto (2c), que está incluido en el Compuesto (2), también se produce de acuerdo con el método descripto en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 11



En el Esquema de reacción 11, L y L^1 son un grupo saliente, X es un átomo de halógeno, R^{11} es un átomo de hidrógeno o un grupo que se obtiene por la eliminación de un metileno de R^2, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

El Compuesto (20a) se produce por la reacción del Compuesto (14a) y el Compuesto (19) en presencia de una base, si se desea.

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L, pueden mencionarse hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro,

cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", pueden mencionarse arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como un ejemplo específico, pueden mencionarse bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares.

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L^1, pueden mencionarse hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", pueden mencionarse arilsulfoniloxi C_{6-10} que

puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares pueden mencionarse. Como un ejemplo específico, bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares.

El Compuesto (14a) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con un método conocido per se.

El Compuesto (19) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con un método conocido per se.

La cantidad del Compuesto (19) a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 en comparación con 1 mol del Compuesto (14a).

En cuanto a la "base", pueden mencionarse bases inorgánicas que incluyen hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, alcoholatos de metal alcalino tales como metóxido de sodio,

etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, sales básicas tales como hidrógeno carbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de sodio y similares.

La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (14a).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, con preferencia, se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos tales como ciclohexano, hexano, benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, dietil éter, diisopropil éter y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano,

cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, agua, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 8 horas, con preferencia, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente 0 a aproximadamente 120°C, con preferencia, de aproximadamente 25 a aproximadamente 100°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (21a) se produce por la reorganización de Claisen del Compuesto (20a).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar solvente alguno o utilizando un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por

alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos tales como ciclohexano, hexano, benceno, tolueno, xileno, mesitileno y similares, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético y similares, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, dietil éter, diisopropil éter y similares, anilinas tales como N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

Además, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo por el uso de un catalizador ácido.

En cuanto al catalizador ácido, pueden mencionarse ácido de Lewis tales como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y similares.

La cantidad de catalizador ácido a utilizar es, en general, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (20a), en el caso de ácido de Lewis, por ejemplo.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas, con preferencia, de

aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -70 a aproximadamente 300°C, con preferencia, de aproximadamente 150 a aproximadamente 250°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (22a) se produce por el cierre del anillo del Compuesto (21a) por el uso de un catalizador ácido. En cuanto al catalizador ácido, se utilizan ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y similares, ácidos sulfónicos tales como ácido p-toluensulfónico, ácido canfor sulfónico y similares, y ácido de Lewis tales como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y similares.

La cantidad de catalizador ácido a utilizar es, en general, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 100 moles, con preferencia, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 moles

en comparación con 1 mol del compuesto (21a) para el ácido mineral, por ejemplo. La cantidad de catalizador ácido a utilizar es, en general, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (21a) para los ácidos sulfónicos, por ejemplo.

Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar solvente alguno o utilizando un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal no se limita en particular a medida que la reacción avance. Sin embargo, cuando se utilizan ácidos minerales, con preferencia, es un solvente mezcla de agua y un solvente orgánico que incluye alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, dietil éter, diisopropil éter y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y

similares, o agua.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas, con preferencia, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -78 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente -20 a aproximadamente 150°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (22b) puede producirse por la reacción del Compuesto (22a) con el Compuesto (23) o el Compuesto (24) en un solvente bajo condición básica, en presencia de un catalizador de metal de transición.

El Compuesto (23) y el Compuesto (24) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con un método conocido per se.

La cantidad del Compuesto (23) o el Compuesto (24) a

utilizar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 3 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22a).

En cuanto a la "base", se utilizan, por ejemplo, sales de carbonato de metales alcalinos o metales térreo-alcalinos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares), sales de hidrógeno carbonato de metales alcalinos o metales térreo-alcalinos (por ejemplo, hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio y similares), hidróxidos de metales alcalinos o metales térreos-alcalinos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares), trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, N-etildiisopropilamina, trietilendiamina, 4-metilmorfolina y similares.

En cuanto al "catalizador de metal de transición", pueden mencionarse catalizador de paladio [por ejemplo, tetrakis(trifenil fosfina) paladio, 1,1-bis(difenilfosfino) ferroceno dicloropaladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio y similares] y similares. La cantidad de catalizador de metal de transición a utilizar es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 3 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,2

moles en comparación con 1 mol del compuesto (22a).

Como un solvente, se utilizan éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, disulfuro de carbono, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, agua o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, la temperatura de reacción es de 0 a 250°C, con preferencia de 50 a 150°C. En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 48 horas, con preferencia, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

El tiempo de reacción de esta reacción puede reducirse por el uso de un aparato de reacción en microondas, etc.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto

bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (2c) se produce por la reacción del Compuesto (22b) y un reactivo halogenante.

En cuanto al "agente halogenante", se utilizan cloro, bromo, yodo, imidas tales como imida N-clorosuccínica, imida N-bromosuccínica y similares, aductos de halógeno tales como tribromuro de benciltrimetilamonio y similares. La cantidad del reactivo halogenante a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 en comparación con 1 mol del Compuesto (22b).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos tales como

benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propionico y similares, nitroalcanos tales como nitrometano y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, quinolina y similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

La reacción se lleva cabo en presencia de una base, ácido de Lewis o hierro, si se desea.

En cuanto a la "base", pueden mencionarse, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y

similares. La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22b).

En cuanto al "ácido de Lewis", se mencionan cloruro de hierro, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y similares. La cantidad del ácido de Lewis a utilizar es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22b).

La cantidad del "hierro" a utilizar es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22b).

En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -50 a aproximadamente 150°C, con preferencia, de aproximadamente -20 a aproximadamente 100°C. En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas, con preferencia, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 12 horas.

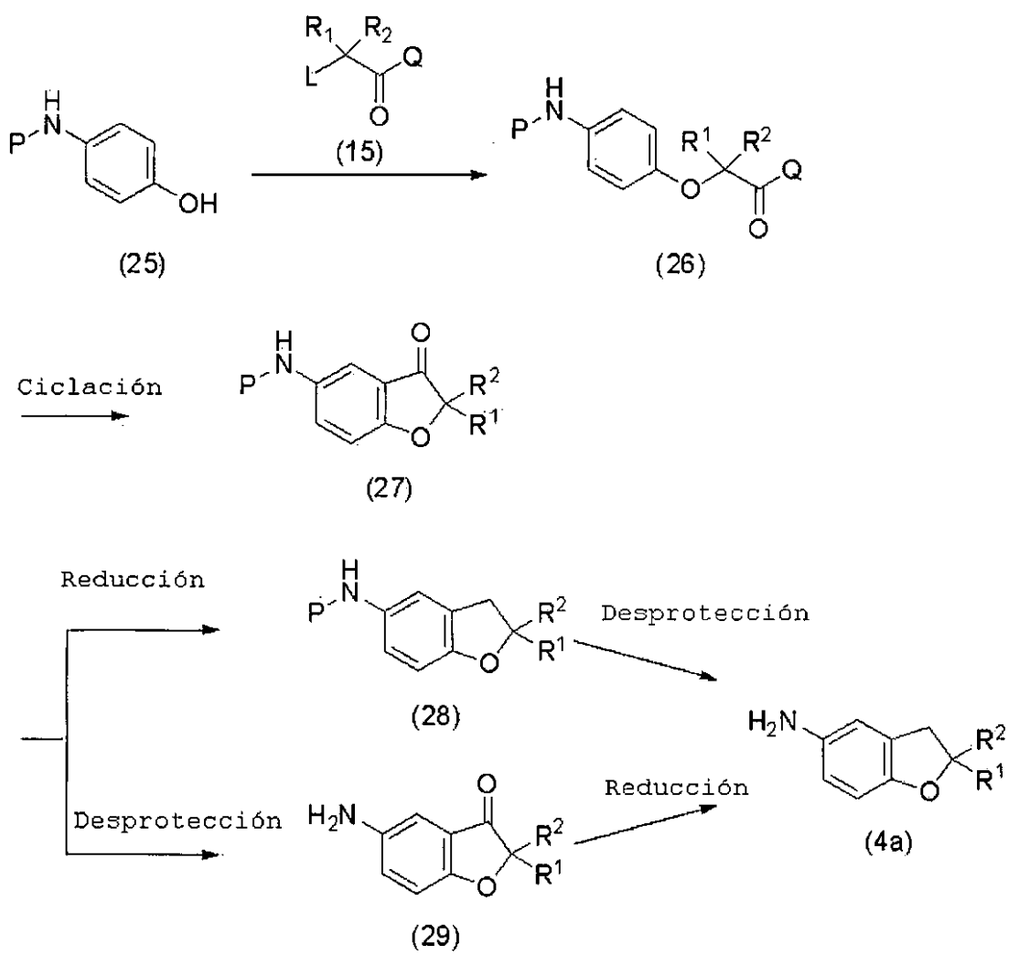
El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para

separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (4) se produce de acuerdo con métodos conocidos per se, o un método similar a los mismos.

El Compuesto (4a), que está incluido en el Compuesto (4), también puede producirse de acuerdo con el método descripto en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 12



En el Esquema de reacción 12, el grupo indicado por -CO-Q

es ácido carboxílico o derivados reactivos del mismo, P es un grupo de protección de un grupo amino, L es un grupo saliente, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

El Compuesto (26) se produce por la reacción del Compuesto (25) y el Compuesto (15) en presencia de una base, si se desea.

El Compuesto (25) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con los métodos conocidos per se y los métodos similares a los mismos.

El Compuesto (15) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con un método conocido per se.

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L, pueden mencionarse hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-6} (por ejemplo, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", pueden mencionarse arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,

isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares), halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo y similares) y nitro y similares. Como un ejemplo específico, bencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi, p-bromobencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi y similares pueden mencionarse.

En cuanto a la "base", pueden mencionarse, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, N-etildiisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares, y similares.

La cantidad del Compuesto (15) a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (25).

La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (25). Además, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en co-presencia de sales de amonio cuaternario con la base.

Como un ejemplo de las "sales de amonio cuaternario", pueden mencionarse, por ejemplo, yoduro de tetrabutil amonio y similares.

La cantidad de sales de amonio cuaternario a utilizar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del Compuesto (25).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y

similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, cetonas tales como acetona, metil etil cetona y similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 72 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente 0 a aproximadamente 120°C, con preferencia, de aproximadamente 0 a aproximadamente 60°C.

En lugar de la reacción anterior, puede emplearse la reacción de Mitsunobu [Synthesis, 1981, 1 to 27 pages].

Para la reacción, el compuesto (25) y el Compuesto (15) donde L es OH se reaccionan en presencia de azodicarboxilatos (por ejemplo, dietilazodicarboxilato y similares) y fosfinas (por ejemplo, trifenil fosfina, tributil fosfina y similares).

La cantidad del Compuesto (15) a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (25).

La cantidad de "azodicarboxilatos" y "fosfinas" a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles, respectivamente, en comparación con 1 mol del compuesto (25).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 48 horas, con preferencia, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 0 a aproximadamente 100°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (27) se produce sometiendo el Compuesto (26) a una reacción de ciclación que es conocida per se en la técnica.

En cuanto a la reacción de ciclación, se lleva cabo por uso de ácido.

Para la reacción, Q es, con preferencia, hidroxi, halógeno y similares. De acuerdo con la reacción, el compuesto (26) se reacciona con ácido para obtener el Compuesto (27) de acuerdo con lo deseado.

En cuanto al "ácido", se utilizan ácidos de Lewis tales

como cloruro de aluminio, cloruro de hierro, cloruro de estaño (IV), tetracloruro de titanio, dietiléter de trifluoruro de boro y similares, ácidos minerales tales como ácido polifosfórico, ácido sulfúrico y similares, ycidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluorometansulfónico y similares.

La cantidad del "ácido" a utilizar es de una cantidad catalítica a una cantidad en exceso, con preferencia, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (26).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar solvente alguno o utilizando un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por disulfuro de carbono, nitroalcanos tales como nitrometano y similares, nitroarilos tales como nitrobenceno y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,2-diclorobenceno y similares, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético y similares, anhídridos ácidos tales como anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético y similares o un solvente mezcla

de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 96 horas, con preferencia, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 12 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -70 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente -40 a aproximadamente 150°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (28) se produce por la reducción del Compuesto (27) con un agente reductor.

En cuanto al "agente reductor", se utilizan hidruros metálicos tales como borohidruro de sodio, hidruro de litio aluminio, hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio, complejo de borano tetrahidrofurano, hidruro de diisobutil aluminio y similares. Si se desea, pueden agregarse ácidos de Lewis tales como tetracloruro de titanio o cloruro de

aluminio y similares.

La cantidad del agente reductor a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (27).

La cantidad de los ácidos de Lewis a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (27).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y

similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 0 a aproximadamente 120°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (4a) se produce por la eliminación del grupo de protección del compuesto (28).

En cuanto al método para eliminar el grupo de protección, se utilizan métodos conocidos per se en la técnica o los métodos similares a los mismos. Por ejemplo, se utiliza un método de tratamiento con ácido, base, luz UV, hidrazina, fenil hidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutil amonio, acetato de paladio y similares o una

reacción de reducción.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (29) se produce por la eliminación del grupo de protección del compuesto (27).

En cuanto al método para eliminar el grupo de protección, se utilizan métodos conocidos per se en la técnica o los métodos similares a los mismos. Por ejemplo, se utiliza un método de tratamiento con ácido, base, luz UV, hidrazina, fenil hidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutil amonio, acetato de paladio y similares o una reacción de reducción.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para

separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (4a) también se produce por la reducción del Compuesto (29) con un agente reductor.

En cuanto al "agente reductor", se utilizan hidruros metálicos tales como borohidriro de sodio, hidruro de litio aluminio, hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio, complejo de borano tetrahidrofurano, hidruro de diisobutil aluminio y similares. Si se desea, pueden agregarse ácidos de Lewis tales como tetracloruro de titanio o cloruro de aluminio y similares.

La cantidad del agente reductor a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (29).

La cantidad de los ácidos de Lewis a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (29).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance,

con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

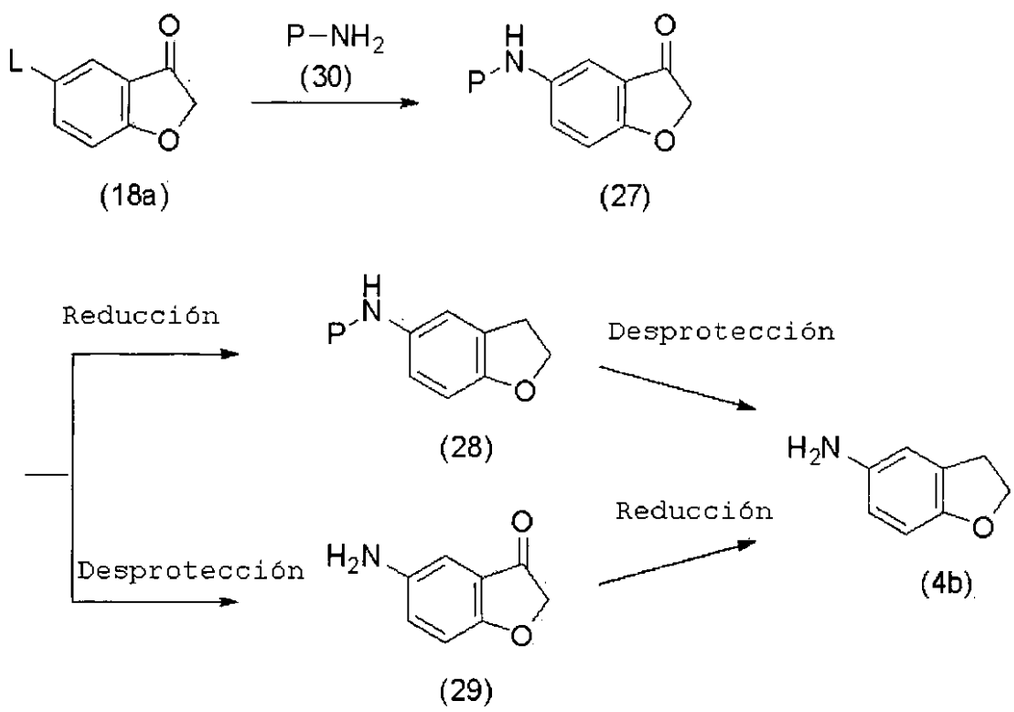
En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 0 a aproximadamente 120°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para

separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (4b), que está incluido en el Compuesto (4), también puede producirse de acuerdo con el método descripto en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 13



En el Esquema de reacción 13, L es un grupo saliente, P es un grupo de protección de un grupo amino, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

El Compuesto (27) se produce por la reacción del Compuesto (18a) y el Compuesto (30) en presencia de una base, si se desea. Siendo necesario, se utilizan un catalizador tal como cobre,

sal de cobre y similares. Además, en miras del método descripto en Chemistry Letters 1983, 927-928 pages, puede utilizarse un catalizador tal como paladio o níquel y similares y un ligando (por ejemplo, fosfina, piridinas y similares).

El Compuesto (30) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con los métodos conocidos per se.

La cantidad del Compuesto (30) a utilizar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (18a).

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L, pueden mencionarse un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-6} que puede estar halogenado (por ejemplo, metansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi, triclorometansulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{5-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", pueden mencionarse arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,

isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como un ejemplo específico, bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares pueden mencionarse.

En cuanto a la "base", pueden mencionarse, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, N-etildiisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos metálicos tales como métoxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares, y similares.

La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,8

a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (18a).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En cuanto al catalizador de cobre, se utilizan cobre, cobre halogenado (CuI, CuBr, CuCl y similares), óxido de cobre (CuO) y similares.

La cantidad de catalizador de cobre a utilizar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 moles, con

preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 en comparación con 1 mol del Compuesto (18a).

En cuanto al ligando, se prefieren fosfinas. Se utilizan trialquil fosfina, triaril fosfina, trialcoxi fosfina y similares. En cuanto al catalizador de paladio, se utilizan acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenil fosfina)paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio y similares.

La cantidad de fosfina a utilizar es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del Compuesto (18a). La cantidad del catalizador de paladio a utilizar es de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (18a).

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -30 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 0 a aproximadamente 150°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (28) se produce por la reducción del Compuesto (27) con un agente reductor.

En cuanto al "agente reductor", se utilizan hidruros metálicos tales como borohidriro de sodio, hidruro de litio aluminio, hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio, complejo de borano tetrahidrofurano, hidruro de diisobutil aluminio y similares. Si se desea, pueden agregarse ácidos de Lewis tales como tetracloruro de titanio o cloruro de aluminio y similares.

La cantidad del agente reductor a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (27).

La cantidad de los ácidos de Lewis a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, con

preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (27).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 0 a aproximadamente 120°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede separarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos de separación de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (4b) se produce por la eliminación del grupo de protección del compuesto (28).

En cuanto al método para eliminar el grupo de protección, se utilizan métodos conocidos per se en la técnica o los métodos similares a los mismos. Por ejemplo, se utiliza un método de tratamiento con ácido, base, luz UV, hidrazina, fenil hidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutil amonio, acetato de paladio y similares o una reacción de reducción.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación,

cromatografía y similares).

El Compuesto (29) se produce por la eliminación del grupo de protección del compuesto (27).

En cuanto al método para eliminar el grupo de protección, se utilizan métodos conocidos per se en la técnica o los métodos similares a los mismos. Por ejemplo, se utiliza un método de tratamiento con ácido, base, luz UV, hidrazina, fenil hidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutil amonio, acetato de paladio y similares o una reacción de reducción.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (4b) se producen por la reducción del Compuesto (29) con un agente reductor.

En cuanto al "agente reductor", se utilizan hidruros metálicos tales como borohidriro de sodio, hidruro de litio aluminio, hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio,

complejo de borano tetrahidrofurano, hidruro de diisobutil aluminio y similares. Si se desea, pueden agregarse ácidos de Lewis tales como tetracloruro de titanio o cloruro de aluminio y similares.

La cantidad del agente reductor a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (29).

La cantidad de los ácidos de Lewis a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (29).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano,

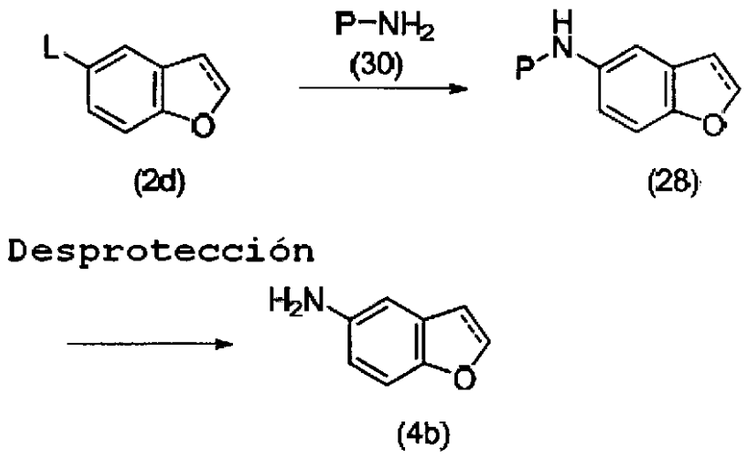
cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 0 a aproximadamente 120°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (4b), que está incluido en el Compuesto (4), también puede producirse de acuerdo con el método descripto en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 14



En el Esquema de reacción 14, L es un grupo saliente, P es un grupo de protección de un grupo amino, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

El Compuesto (28) se produce por la reacción del Compuesto (2d) y el Compuesto (30) en presencia de una base, si se desea. Siendo necesario, se utilizan un catalizador tal como cobre, sal de cobre y similares. Además, en miras del método descripto en Chemistry Letters 1983, 927-928 pages, puede utilizarse un catalizador tal como paladio o níquel y similares y un ligando (por ejemplo, fosfina, piridinas y similares).

El Compuesto (30) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con los métodos conocidos per se.

La cantidad del Compuesto (30) a utilizar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, con

preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (2d).

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L, pueden mencionarse un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C1-6 que puede estar halogenado (por ejemplo, metansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi, triclorometansulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{5-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), Alcoxi C1-6 (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares pueden mencionarse. Como un ejemplo específico, bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares pueden mencionarse.

En cuanto a la "base", pueden mencionarse, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio y

similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, N-etildiisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos metálicos tales como métoxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares, y similares.

La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (2d).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y

similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En cuanto al catalizador de cobre, se utilizan cobre, cobre halogenado (CuI, CuBr, CuCl y similares), óxido de cobre (CuO) y similares.

La cantidad de catalizador de cobre a utilizar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 en comparación con 1 mol del Compuesto (2d).

En cuanto al ligando, se prefieren fosfinas. Se utilizan trialquil fosfina, triaril fosfina, trialcoxi fosfina y similares. En cuanto al catalizador de paladio, se utilizan acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenil fosfina)paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio y similares.

La cantidad de fosfina a utilizar es de aproximadamente

0,001 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del Compuesto (2d). La cantidad del catalizador de paladio a utilizar es de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (2d).

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -30 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 0 a aproximadamente 150°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

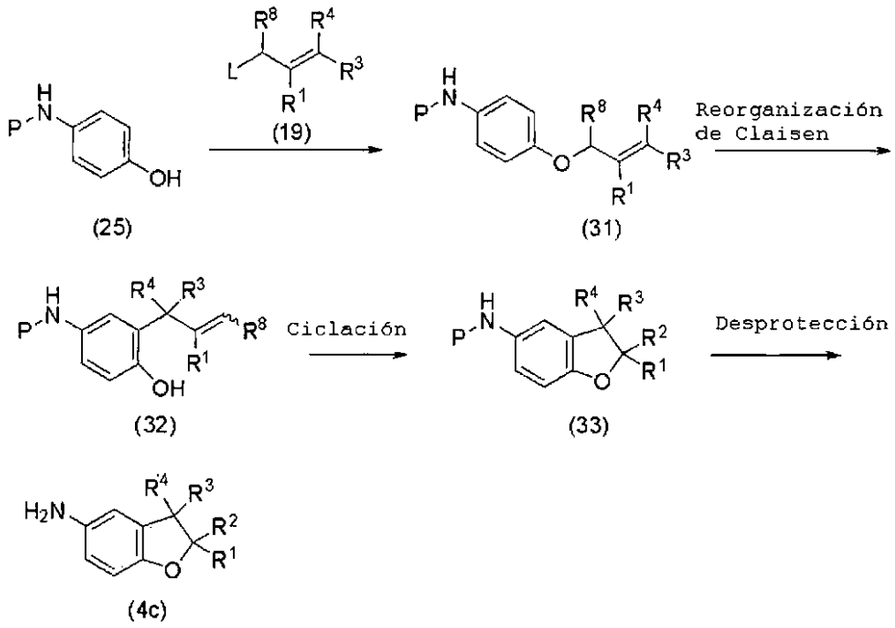
El Compuesto (4b) se produce por la eliminación del grupo de protección del compuesto (28).

En cuanto al método para eliminar el grupo de protección, se utilizan métodos conocidos per se en la técnica o los métodos similares a los mismos. Por ejemplo, se utiliza un método de tratamiento con ácido, base, luz UV, hidrazina, fenil hidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutil amonio, acetato de paladio y similares o una reacción de reducción.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos de separación de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

Además, el compuesto (4c), que está incluido en el Compuesto (4), también se produce de acuerdo con el método descripto en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 15



En el Esquema de reacción 15, L es un grupo saliente, P es un grupo de protección de un grupo amino, R^{11} es un átomo de hidrógeno o un grupo que se obtiene por la eliminación de un metileno de R^2, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

El Compuesto (31) se produce por la reacción del Compuesto (25) y el Compuesto (19) en presencia de una base, si se desea.

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L, pueden mencionarse hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), Alquilsulfoniloxi C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede

tener un sustituyente", pueden mencionarse arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como un ejemplo específico, pueden mencionarse bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares.

El Compuesto (25) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con métodos conocidos per se y métodos similares a estos.

El Compuesto (19) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con métodos conocidos per se.

La cantidad del Compuesto (19) a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 en comparación con 1 mol del Compuesto (25).

En cuanto a la "base", pueden mencionarse bases inorgánicas que incluyen hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares,

alcoholatos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, sales básicas tales como hidrógeno carbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de sodio y similares.

La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (25).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, con preferencia, se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos tales como ciclohexano, hexano, benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, dietil éter, diisopropil éter y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares,

hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, agua, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 8 horas, con preferencia, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente 0 a aproximadamente 120°C, con preferencia, de aproximadamente 25 a aproximadamente 100°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (32) se produce por la reorganización de Claisen del Compuesto (31).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar solvente alguno o utilizando un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida

que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos tales como ciclohexano, hexano, benceno, tolueno, xileno, mesitileno y similares, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético y similares, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, dietil éter, diisopropil éter y similares, anilinas tales como N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares o un solvente mezcla de los mismos.

Además, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo por el uso de un catalizador ácido.

En cuanto al catalizador ácido, se utilizan ácido de Leiws tales como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y similares.

La cantidad de catalizador ácido a utilizar es, en general, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (20), cuando se utiliza ácido de Lewis, por ejemplo.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente

30 minutos a aproximadamente 24 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -70 a aproximadamente 300°C, con preferencia, de aproximadamente 150 a aproximadamente 250°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (33) se produce por el cierre del anillo del Compuesto (32) por el uso de un catalizador ácido. En cuanto al catalizador ácido, se utilizan ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y similares, ácidos sulfónicos tales como ácido p-toluensulfónico, ácido canfor sulfónico y similares, y ácido de Lewis tales como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y similares.

La cantidad de catalizador ácido a utilizar es, en general, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 100 moles, con

preferencia, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 moles en comparación con 1 mol del compuesto (32) para el ácido mineral. La cantidad de catalizador ácido a utilizar es, en general, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (32) para el ácido sulfónico, por ejemplo.

Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar solvente alguno o utilizando un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal no se limita en particular a medida que la reacción avance. Sin embargo, cuando se utilizan ácidos minerales, con preferencia, es un solvente mezcla de agua y un solvente orgánico que incluye alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, dietil éter, diisopropil éter y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano,

cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, o agua.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas, con preferencia, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -78 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente -20 a aproximadamente 150°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (4c) se produce por la eliminación del grupo de protección del compuesto (33).

En cuanto al método para eliminar el grupo de protección, se utilizan métodos conocidos per se en la técnica o los métodos similares a los mismos. Por ejemplo, se utiliza un método de tratamiento con ácido, base, luz UV, hidrazina, fenil hidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de

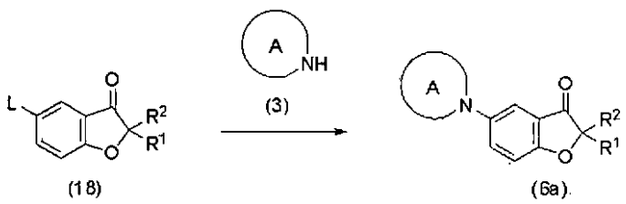
tetrabutil amonio, acetato de paladio y similares o una reacción de reducción.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (6) se produce de acuerdo con los métodos conocidos per en la técnica, o métodos similares a estos.

El Compuesto (6a), que está incluido en el Compuesto (6), también puede producirse de acuerdo con el método descripto en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 16



(18) (6a)

En el Esquema de reacción 16, L es un grupo saliente, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

El Compuesto (3) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con

un método conocido per se.

El Compuesto (6a) se produce por la reacción del Compuesto (18) y el Compuesto (3) en presencia de una base, si se desea. Siendo necesario, se utilizan un catalizador tal como cobre, sal de cobre y similares. Además, en miras del método descripto en Chemistry Letters 1983, 927-928 pages, puede utilizarse un catalizador tal como paladio o níquel y similares y un ligando (por ejemplo, fosfina, piridinas y similares).

La cantidad del Compuesto (3) a utilizar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (18).

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L, pueden mencionarse un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-6} que puede estar halogenado (por ejemplo, metansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi, triclorometansulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{5-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", pueden mencionarse arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo

C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares pueden mencionarse. Como un ejemplo específico, bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares.

En cuanto a la "base", pueden mencionarse, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, N-etildiisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos metálicos tales como métoxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares, y similares.

La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (18).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En cuanto al catalizador de cobre, se utilizan cobre, cobre halogenado (CuI, CuBr, CuCl y similares), óxido de cobre (CuO) y similares.

La cantidad de catalizador de cobre a utilizar es de

aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 en comparación con 1 mol del Compuesto (18).

En cuanto al ligando, se prefieren fosfinas. Se utilizan trialquil fosfina, triaril fosfina, trialcoxi fosfina y similares. En cuanto al catalizador de paladio, pueden utilizarse acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenil fosfina)paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio y similares.

La cantidad de fosfina a utilizar es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del Compuesto (18).

La cantidad del catalizador de paladio a utilizar es de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (18).

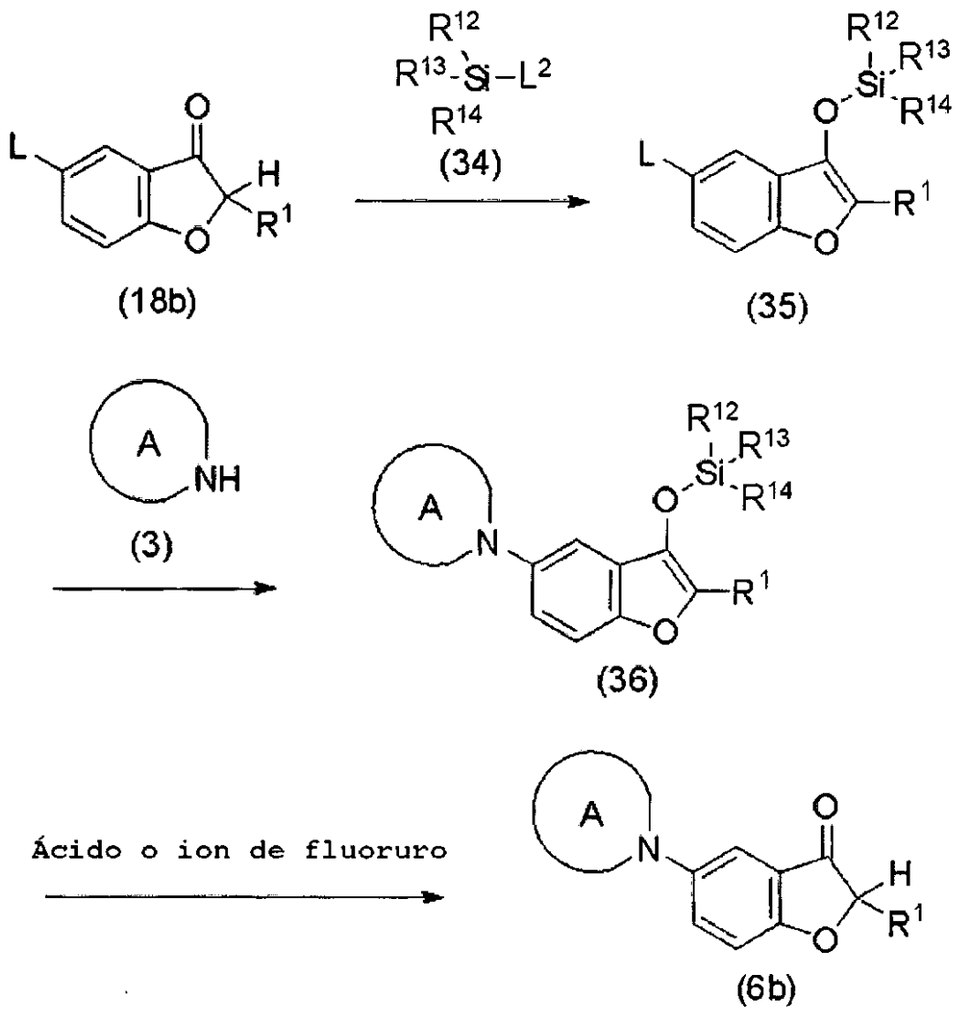
En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -30 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente

0 a aproximadamente 150°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (6b), que está incluido en el Compuesto (6), también puede producirse de acuerdo con el método descripto en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 17



En el Esquema de reacción 17, L y L^2 son el mismo grupo saliente o uno diferente, R^{12}, R^{13} y R^{14} son un grupo alquilo inferio o un grupo fenilo, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

El Compuesto (35) se produce por la reacción del Compuesto (18b) y el Compuesto (34) en presencia de una base, si se desea.

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L, pueden mencionarse hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro,

cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", pueden mencionarse arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de Alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares pueden mencionarse. Como un ejemplo específico, bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares.

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L^1, pueden mencionarse hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", pueden mencionarse arilsulfoniloxi C_{6-10} que

puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como un ejemplo específico, pueden mencionarse bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares.

El Compuesto (34) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con un método conocido per se.

En cuanto a la "base", pueden mencionarse, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, etilisopropilamina, tripropilamina, N-etildiisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas metálicas tales

como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares, y similares.

La cantidad del Compuesto (34) a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (18b).

La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (18b).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, con preferencia, se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos tales como ciclohexano, hexano, benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, dietil éter, diisopropil éter y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares,

hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, agua, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 8 horas, con preferencia, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -70 a aproximadamente 100°C, con preferencia, de aproximadamente -20 a aproximadamente 50°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (36) se produce por la reacción del Compuesto (35) y el Compuesto (3) que está representado por la siguiente fórmula:



en presencia de una base, si se desea. Siendo necesario,

se utilizan un catalizador tal como cobre, sal de cobre y similares. Además, en miras del método descripto en Chemistry Letters 1983, 927-928 pages, puede utilizarse un catalizador tal como paladio o níquel y similares y un ligando (por ejemplo, fosfina, piridinas y similares).

El Compuesto (3) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con los métodos conocidos per se.

La cantidad del Compuesto (3) a utilizar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (35).

En cuanto a la "base", pueden mencionarse, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, N-etildiisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares,

amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos metálicos tales como métoxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares, y similares.

La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (35).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y

similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En cuanto al catalizador de cobre, se utilizan cobre, cobre halogenado (CuI, CuBr, CuCl y similares), óxido de cobre (CuO) y similares.

La cantidad de catalizador de cobre a utilizar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 en comparación con 1 mol del Compuesto (35).

En cuanto al ligando, se prefieren fosfinas. Se utilizan trialquil fosfina, triaril fosfina, trialcoxi fosfina y similares. En cuanto al catalizador de paladio, se utilizan acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenil fosfina)paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio y similares.

La cantidad de fosfina a utilizar es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del Compuesto (35). La cantidad del catalizador de paladio a utilizar es de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (35).

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -30 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 0 a aproximadamente 150°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede separarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos de separación de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (6b) se produce por la reacción del Compuesto (36) con ácido o un ion de fluoruro.

En cuanto al "ácido", pueden mencionarse ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido p-toluen sulfónico, ácido canfor sulfónico, ácido trifluorometansulfónico y similares, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico y similares, y ácidos de Lewis tales como cloruro de zinc,

cloruro de aluminio, y similares.

La cantidad de ácido a utilizar es, en general, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 100 moles, con preferencia, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 moles en comparación con 1 mol del compuesto (36) para los ácidos minerales. La cantidad de ácido a utilizar es, en general, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (36) para los ácidos sulfónicos, por ejemplo. La cantidad de ácido a utilizar es, en general, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (36) para el ácido de Lewis, por ejemplo.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas, con preferencia, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -70 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 0 a aproximadamente 50°C.

Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar solvente alguno o utilizando un solvente inerte a la reacción.

Un solvente tal no se limita en particular a medida que la reacción avance. Sin embargo, cuando se utilizan ácidos minerales, con preferencia, es un solvente mezcla de agua y un solvente orgánico que incluye alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, dietil éter, diisopropil éter y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, o agua.

En cuanto a la fuente del "ion de fluoruro", pueden mencionarse fluoruros de amonio tales como fluoruro de tributilamonio y similares, fluoruros de silicato tales como tris(dimetilamino) sulfonio difluorotrimetil silicato y similares, fluoruros metálicos tales como fluoruro de sodio, fluoruro de potasio y similares.

La cantidad de la fuente de ion de fluoruro a utilizar

es, en general, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 20 moles, con preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (36) para los fluoruros de amonio. La cantidad de la fuente de ion de fluoruro a utilizar es, en general, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 20 moles, con preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles en comparación con 1 mol del compuesto (36) para los fluoruros de silicato, y de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 moles, con preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles en comparación con 1 mol del compuesto (36) para los fluoruros metálicos, por ejemplo.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas, con preferencia, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -70 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 0 a aproximadamente 80°C.

Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar solvente alguno o utilizando un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal no se limita en particular a medida que la reacción avance. Sin embargo, cuando se utilizan ácidos

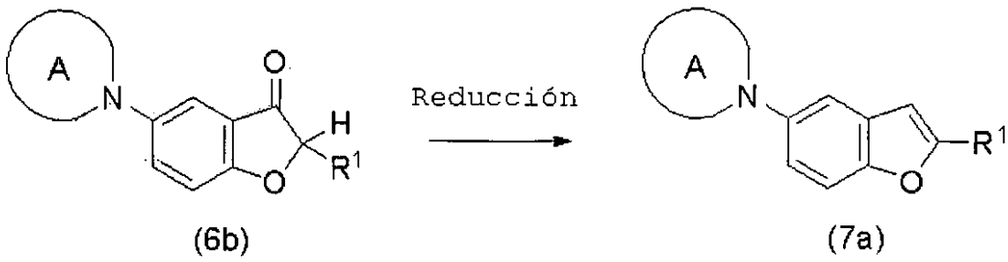
minerales, con preferencia, es un solvente mezcla de agua y un solvente orgánico que incluye alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, dietil éter, diisopropil éter y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, o agua.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (7) se produce de acuerdo con los métodos conocidos per en la técnica, o métodos similares a estos.

El Compuesto (7a), que está incluido en el Compuesto (7), también puede producirse de acuerdo con el método descripto en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 18



(6b) (7a)

En el Esquema de reacción 18, los símbolos son lo definido con anterioridad.

El Compuesto (7a) se produce por la reducción del Compuesto (6b) con un agente reductor.

En cuanto al "agente reductor", se utilizan hidruros metálicos tales como borohidriro de sodio, hidruro de litio aluminio, hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio, complejo de borano tetrahidrofurano, hidruro de diisobutil aluminio y similares. Si se desea, pueden agregarse ácidos de Lewis tales como tetracloruro de titanio o cloruro de aluminio y similares.

La cantidad del agente reductor a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0

moles en comparación con 1 mol del Compuesto (6b).

La cantidad de los ácidos de Lewis a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (6b).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas. En general,

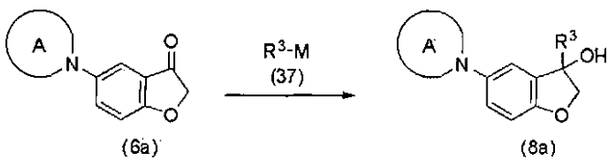
la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 0 a aproximadamente 120°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (8) se produce de acuerdo con los métodos conocidos per en la técnica, o métodos similares a estos.

El Compuesto (8a), que está incluido en el Compuesto (8), también puede producirse de acuerdo con el método descripto en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 19



(6a) (8a)

En el Esquema de reacción 19, M es un metal, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

El Compuesto organometálico (37), que está representado por la siguiente fórmula, puede obtenerse fácilmente como un

producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con los métodos conocidos per se, por ejemplo el método descripto en el documento Lectures on Experimental Science, editado por The Chemical Society of Japan, 4th ed. Vol. 25, publicado por Maruzen Company, Ltd.

R^3-M

De acuerdo con el Esquema de reacción 19, el compuesto (8a) puede obtenerse por la reducción del compuesto (6a) con el compuesto organometálico (37).

En cuanto al compuesto organometálico (37), se prefiere un reactivo de Grignard o un reactivo de organo-litio.

La cantidad del Compuesto (37) a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 30 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 20 moles en comparación con 1 mol del compuesto (6a).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar solvente alguno o utilizando un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como dietil éter,

diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas, con preferencia, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -100 a aproximadamente 120°C, con preferencia, de aproximadamente -80 a aproximadamente 60°C.

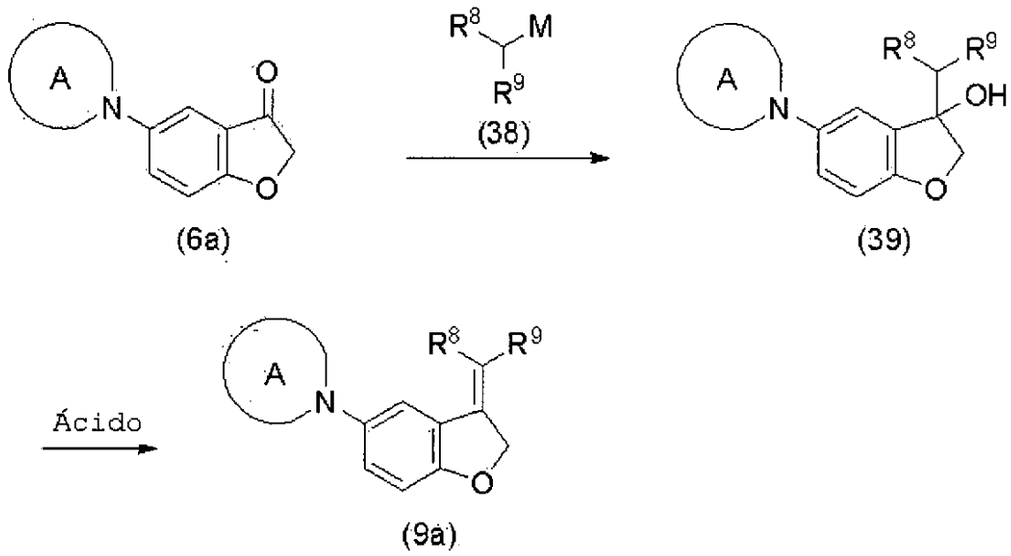
El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (9) se produce de acuerdo con los métodos

conocidos per en la técnica, o métodos similares a estos.

El Compuesto (9a), que está incluido en el Compuesto (9), también puede producirse de acuerdo con el método descripto en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 20



En el Esquema de reacción 20, R^8 y R^9 son un hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido, M es metal, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

El Compuesto organometálico (38), que está representado por la siguiente fórmula, puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con los métodos conocidos per se, por ejemplo el método descripto en el documento Lectures on Experimental Science, editado por The Chemical Society of Japan, 4th ed. Vol. 25, publicado por

Maruzen Company, Ltd.



De acuerdo con el Esquema de reacción 20, el compuesto (39) puede obtenerse por la reducción del compuesto (6a) con el compuesto organometálico (38).

En cuanto al compuesto organometálico (38), se prefiere un reactivo de Grignard o un reactivo de organo-litio.

La cantidad del Compuesto (38) a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 30 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 20 moles en comparación con 1 mol del compuesto (6a).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar solvente alguno o utilizando un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos tales como

dimetilsulfóxido y similares, carbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares o un solvente mezcla de los mismos.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas, con preferencia, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -100 a aproximadamente 120°C, con preferencia, de aproximadamente -80 a aproximadamente 60°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (9a) se produce por la deshidratación del Compuesto (39) por el uso de ácido.

En cuanto al "ácido", pueden mencionarse ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido

p-toluensulfónico, ácido canfor sulfónico, ácido trifluorometansulfónico y similares, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico y similares, y ácidos de Lewis tales como cloruro de zinc, cloruro de aluminio y similares.

La cantidad de ácido a utilizar es, en general, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 100 moles, con preferencia, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 moles en comparación con 1 mol del compuesto (39) para los ácidos minerales. La cantidad de ácido a utilizar es, en general, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (39) para los ácidos sulfónicos, por ejemplo. La cantidad de los ácidos a utilizar es, en general, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (39) para el ácido de Lewis, por ejemplo.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -70 a

aproximadamente 300°C, con preferencia, de aproximadamente 20 a aproximadamente 200°C.

Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar solvente alguno o utilizando un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal no se limita en particular a medida que la reacción avance. Sin embargo, cuando se utilizan ácidos minerales, con preferencia, es un solvente mezcla de agua y un solvente orgánico que incluye alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, dietil éter, diisopropil éter y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, o agua.

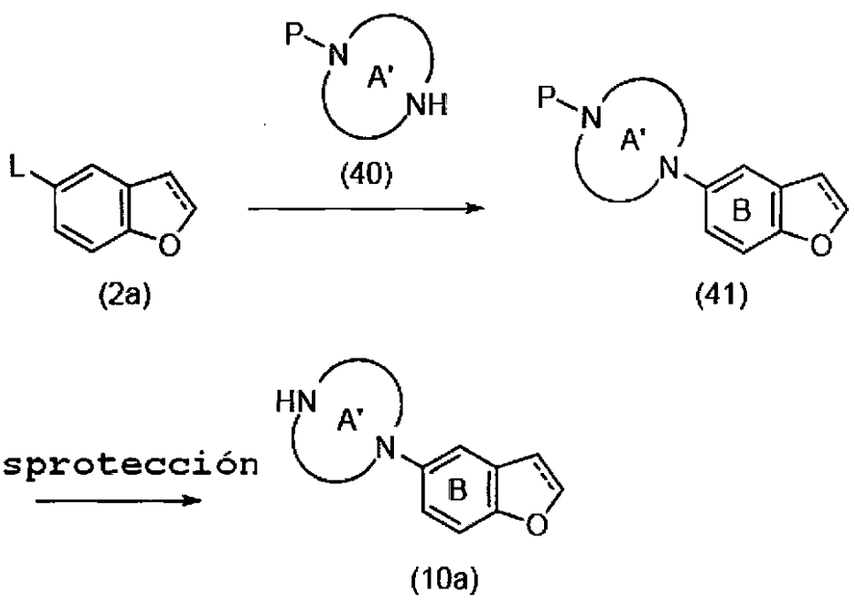
El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción

de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (10) se produce de acuerdo con los métodos conocidos per en la técnica, o métodos similares a estos.

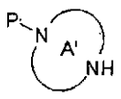
El Compuesto (10a), que está incluido en el Compuesto (10), también puede producirse de acuerdo con el método descripto en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 21



En el Esquema de reacción 21, L es un grupo saliente, P es un grupo de protección, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

El Compuesto (41) se produce por la reacción del Compuesto (2a) y el Compuesto (40), que se expresa como la siguiente fórmula de acuerdo con el Esquema de reacción 22, en presencia de una base, si se desea. Siendo necesario, se utilizan un catalizador tal como cobre, sal de cobre y similares. Además, en miras del método descripto en Chemistry Letters 1983, 927-928 pages, puede utilizarse un catalizador tal como paladio o níquel y similares y un ligando (por ejemplo, fosfina, piridinas y similares).



El Compuesto (40) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con los métodos conocidos per se.

La cantidad del Compuesto (40) a utilizar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (2a).

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L, pueden mencionarse un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-6} que puede estar halogenado (por ejemplo, metansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi, triclorometansulfoniloxi y

similares), arilsulfoniloxi C_{5-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", pueden mencionarse arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como un ejemplo específico, pueden mencionarse bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares.

En cuanto a la "base", pueden mencionarse, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, N-etildiisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares,

amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos metálicos tales como métoxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares, y similares.

La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (2a).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y

similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En cuanto al catalizador de cobre, se utilizan cobre, cobre halogenado (CuI, CuBr, CuCl y similares), óxido de cobre (CuO) y similares.

La cantidad de catalizador de cobre a utilizar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 en comparación con 1 mol del Compuesto (18).

En cuanto al ligando, se prefieren fosfinas. Se utilizan trialquil fosfina, triaril fosfina, trialcoxi fosfina y similares. En cuanto al catalizador de paladio, se utilizan acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenil fosfina)paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio y similares.

La cantidad de fosfina a utilizar es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del Compuesto (2a). La cantidad del catalizador de paladio a utilizar es de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (2a).

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -30 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 0 a aproximadamente 150°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (10a) se produce por la eliminación del grupo de protección del compuesto (41).

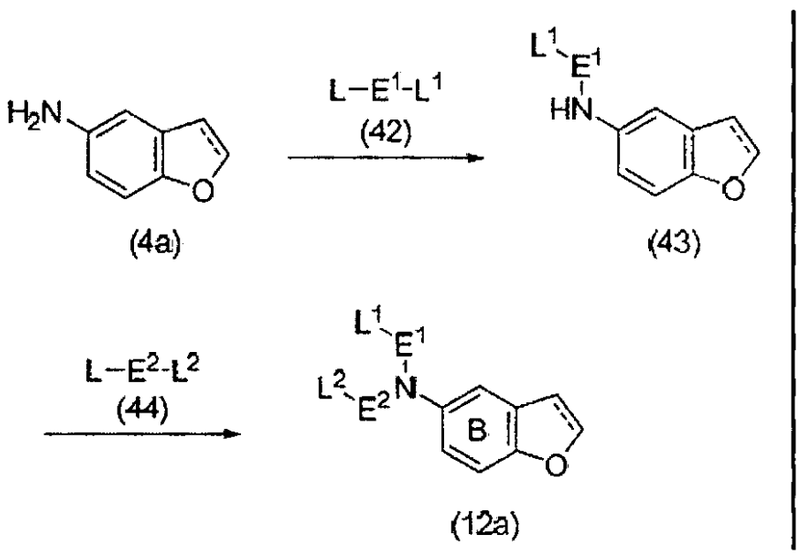
En cuanto al método para eliminar el grupo de protección, se utilizan métodos conocidos per se en la técnica o los métodos similares a los mismos. Por ejemplo, se utiliza un método de tratamiento con ácido, base, luz UV, hidrazina, fenil hidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutil amonio, acetato de paladio y similares o una reacción de reducción.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (12) se produce de acuerdo con los métodos conocidos per en la técnica, o métodos similares a estos.

Además, el compuesto (12a), que está incluido en el Compuesto (12), también se produce de acuerdo con el método descripto en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 22



En el Esquema de reacción 22, L, L^1 y L^2, que son iguales

o diferentes entre sí, son un grupo saliente, E^1 y E^2 son un grupo atómico que constituye el anillo A' con la excepción de que los dos átomos de nitrógeno del Compuesto (Ie), que está incluido en los compuestos de la presente invención, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

De acuerdo con el Esquema de reacción 22, el compuesto (4a) se hace reaccionar con el compuesto (42) que está representado por la siguiente fórmula en presencia de una base, si se desea, para dar el Compuesto (43).

$L-E^1-L^1$

El Compuesto (42) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con los métodos conocidos per se.

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L, pueden mencionarse hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", pueden mencionarse arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo

C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como un ejemplo específico, pueden mencionarse bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares.

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L^1, hidroxi, pueden mencionarse un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", pueden mencionarse arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares pueden mencionarse. Como un ejemplo específico, pueden mencionarse

bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares.

L y L^1 pueden ser iguales o diferentes. Sin embargo, con preferencia, son diferentes.

La cantidad del Compuesto (42) a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 en comparación con 1 mol del Compuesto (4a).

En cuanto a la "base", pueden mencionarse, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, N-etildiisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares, y similares.

La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (4a). Además, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en co-presencia de sales de amonio cuaternario o yoduros metálicos con la base.

Como un ejemplo de las "sales de amonio cuaternario", pueden mencionarse, por ejemplo, yoduro de tetrabutil amonio y similares.

Como un ejemplo del "yoduro metálico", pueden mencionarse, por ejemplo, yoduro de potasio y similares.

La cantidad de sales de amonio cuaternario a utilizar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del Compuesto (4a).

La cantidad del yoduro metálico a utilizar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del Compuesto (4a).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance,

con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 24 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 20 a aproximadamente 150°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica,

y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (43) se hace reaccionar con el compuesto (44) que está representado por la siguiente fórmula en presencia de una base, si se desea, para dar el Compuesto (12a).

$L-E^2-L^2$

El Compuesto (44) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con los métodos conocidos per se.

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L, pueden mencionarse hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", pueden mencionarse arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi,

isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como un ejemplo específico, pueden mencionarse bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares.

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L^2, pueden mencionarse hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", pueden mencionarse arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como un ejemplo específico, pueden mencionarse bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares.

L y L^2 pueden ser iguales o diferentes. Sin embargo, con preferencia, son diferentes.

La cantidad del Compuesto (44) a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 en comparación con 1 mol del Compuesto (43).

En cuanto a la "base", pueden mencionarse, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, N-etildiisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares, y similares.

La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a, aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (43). Además, si se desea,

la reacción puede llevarse a cabo en co-presencia de sales de amonio cuaternario o yoduros metálicos con la base.

Como un ejemplo de las "sales de amonio cuaternario", pueden mencionarse, por ejemplo, yoduro de tetrabutil amonio y similares.

Como un ejemplo del "yoduro metálico", pueden mencionarse, por ejemplo, yoduro de potasio y similares.

La cantidad de sales de amonio cuaternario a utilizar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del Compuesto (43).

La cantidad del yoduro metálico a utilizar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del Compuesto (43).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como

benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 24 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 20 a aproximadamente 150°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

Cuando, L^1 es idéntico a L^2, y E^1 es idéntico a E^2, el

compuesto (4a) se hace reaccionar con el compuesto (42) (= compuesto (44)) que está representado por la siguiente fórmula en presencia de una base, si se desea, para dar el Compuesto (12a).

$L-E^1-L^1$ ($L-E^2-L^2$)

El Compuesto (42) (=compuesto (44)) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con los métodos conocidos per se.

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L, pueden mencionarse hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", pueden mencionarse arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como un ejemplo

específico, pueden mencionarse bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares.

Como un ejemplo del "grupo saliente" indicado por L^1 (= L^2), pueden mencionarse hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente y similares.

Como un ejemplo del "arilsulfoniloxi C6-10 que puede tener un sustituyente", pueden mencionarse arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como un ejemplo específico, pueden mencionarse bencensulfoniloxi, m-nitrobencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares.

L y L^1 (= L^2) pueden ser iguales o diferentes. Sin embargo, con preferencia, son diferentes.

La cantidad del Compuesto (42) (= compuesto (44)) a utilizar es de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 10,0

moles, con preferencia, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (4a).

En cuanto a la "base", pueden mencionarse, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, N-etildiisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares, y similares.

La cantidad de base a utilizar es de aproximadamente 1 a aproximadamente 20,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (4a). Además, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en co-presencia de sales

de amonio cuaternario o yoduros metálicos con la base.

Como un ejemplo de las "sales de amonio cuaternario", pueden mencionarse, por ejemplo, yoduro de tetrabutil amonio y similares.

Como un ejemplo de los "yoduros metálicos", pueden mencionarse, por ejemplo, yoduro de sodio, yoduro de potasio y similares.

La cantidad de sales de amonio cuaternario a utilizar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del Compuesto (4a).

La cantidad del yoduro metálico a utilizar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del Compuesto (4a).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como

benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

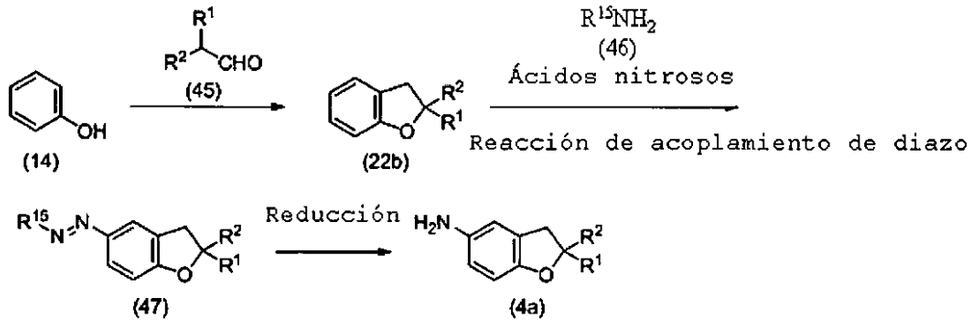
En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 24 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 20 a aproximadamente 150°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (4a), que está incluido en el Compuesto (4),

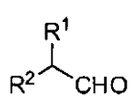
también se produce de acuerdo con el método descripto en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 23



En el Esquema de reacción 23, R^{15} es un grupo arilo C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares), halógeno y nitro, y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

De acuerdo con el Esquema de reacción 23, el compuesto (14) se hace reaccionar con el compuesto (45) que está representado por la siguiente fórmula en presencia de un ácido, si se desea, para dar el Compuesto (22b).



El Compuesto (14) puede obtenerse fácilmente como un

producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con los métodos conocidos per se.

El Compuesto (45) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con los métodos conocidos per se.

La cantidad del Compuesto (45) a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 en comparación con 1 mol del Compuesto (14).

En cuanto al "ácido", pueden mencionarse ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido p-toluen sulfónico, ácido canfor sulfónico, ácido trifluorometansulfónico y similares, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico y similares, y ácidos de Lewis tales como cloruro de zinc, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio y similares.

La cantidad de ácido a utilizar es, en general, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 50 moles en comparación con 1 mol del compuesto (14) para los ácidos minerales. La cantidad de ácido a utilizar es, en

general, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (14) para los ácidos orgánicos por ejemplo. La cantidad de los ácidos a utilizar es, en general, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 moles, con preferencia, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (39) para el ácido de Lewis, por ejemplo.

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, heptano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, o un solvente mezcla de

los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 20 a aproximadamente 150°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

Una sal de diazonio, que se prepara a partir del Compuesto (46) representado por la siguiente fórmula y ácidos nitrosos en una solución de ácido, se hace reaccionar con el compuesto (22b) para dar el Compuesto (47).

$R^{15}\text{-}NH_2$

El Compuesto (46) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con los métodos conocidos per se.

La cantidad del Compuesto (46) a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (22b).

Como los "ácidos nitrosos", pueden utilizarse ácido nitroso, nitrito de sodio, nitrito de potasio, nitrito de etilo, nitrito de amino, nitrito de isoamilo, etc.

La cantidad de los ácidos nitrosos a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (22b).

Los ejemplos del "ácido" incluyen ácido clorhídrico y ácido bromhídrico. La cantidad del ácido a utilizar es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22b).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por agua, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como

benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético y similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 24 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 20 a aproximadamente 150°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (47) se somete a reducción catalítica bajo atmósfera de hidrógeno mediante el uso de un catalizador metálico para dar el Compuesto (4a). Si se desea, puede agregarse un ácido adecuado.

Como el "catalizador metálico", pueden utilizarse níquel de Raney, óxido de platino, paladio metálico, paladio que tiene carbono activado, etc.

La cantidad del "catalizador metálico" a utilizar es, en general, de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000% en peso, con preferencia, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20% en peso con respecto al compuesto (47).

Como el "ácido", pueden utilizarse ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido p-toluensulfónico, ácidos minerales tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, etc. La cantidad del "catalizador de ácido" a utilizar es de aproximadamente 0,1 a una cantidad en exceso en comparación con 1 mol del compuesto (47).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por alcoholes tales como

metanol, etanol, propanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, ácidos orgánicos tales como ácido acético y similares, agua, o un solvente mezcla de los mismos, y similares. En general, la presión de hidrógeno es de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 atm, con preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 atm.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas, con preferencia, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente 0 minutos a aproximadamente 120°C, con preferencia, de aproximadamente 20 a aproximadamente 80°C.

El Compuesto (4a) también puede producirse por la reducción del Compuesto (47) con un agente reductor.

En cuanto al "agente reductor", se utilizan hidrosulfito de sodio, o hidruros metálicos tales como borohidriro de sodio, hidruro de litio aluminio, hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio, complejo de borano

tetrahidrofurano, hidruro de diisobutil aluminio y similares, o metales tales como hierro, zinc, dicloruro de estaño y similares, etc.

La cantidad del "hidrosulfito de sodio" a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (47).

La cantidad de los "hidruros metálicos" a utilizar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (47).

La cantidad de los "metales" a utilizar es, en general, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 20 moles, con preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10 moles en comparación con 1 mol del compuesto (47). Si se desea, puede agregarse un ácido.

Los ejemplos del "ácido" incluyen ácidos orgánicos tales como ácido fórmico y ácido acético, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, etc. La cantidad de ácido a utilizar es, en general, de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 moles en comparación con 1 mol del compuesto (47).

Es ventajoso llevar a cabo la reacción mediante el uso de un solvente inerte a la reacción. Un solvente tal, si bien no particularmente limitado a medida que la reacción avance, con preferencia se ejemplifica por agua, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y similares, o un solvente mezcla de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 72 horas, con preferencia, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 a aproximadamente 200°C, con preferencia, de aproximadamente 20 a aproximadamente 120°C.

El producto puede utilizarse para la próxima reacción como una solución de reacción en su forma actual o como un producto

bruto. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un método en general conocido en la técnica, y puede purificarse fácilmente por métodos comunes para separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

El Compuesto (I) producido por tal método puede aislarse y purificarse por un método de separación típico tal como recristalización, destilación, cromatografía, etc.

Cuando el Compuesto (I) contiene un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un isómero de rotación, también son abarcados por el Compuesto (I) y pueden obtenerse como un producto simple de acuerdo con métodos de síntesis y separación conocidos per se (por ejemplo, concentración, extracción de solventes, cromatografía en columna, recristalización, etc.). Por ejemplo, cuando el Compuesto (I) tiene un isómero óptico, el isómero óptico resuelto a partir de este compuesto también es abarcado por el Compuesto (I).

El isómero óptico puede producirse por un método conocido per se. Específicamente, se utiliza un intermediario sintético ópticamente activo, o el racemato final se somete a resolución óptica de acuerdo con un método convencional para dar un isómero óptico.

El método de resolución óptico puede ser un método conocido per se, tal como un método de recristalización fraccional, un método de columna quiral, un método de diastereómero, etc.

1) Método de recristalización fraccional

Un método donde se forma una sal de un racemato con un compuesto ópticamente activo (por ej., (+) -ácido mandélico, (-) - ácido mandélico, (+) -ácido tartárico, (-) -ácido tartárico, (+) -1-fenetilamina, (-) -1-fenetilamina, cinconina, (-) -cinconidina, brucina, etc.), que se separa por un método de recristalización fraccional, y, si se desea, se obtiene un isómero óptico libre por un paso de neutralización.

2) Método de columna quiral

Un método donde se aplica un racemato o una sal del mismo a una columna para la separación de un isómero óptico (una columna quiral) para permitir la separación. En el caso de una cromatografía líquida, por ejemplo, se agrega una mezcla de los isómeros ópticos a una columna quiral tal como ENANTIO-OVM (fabricada por Tosoh Corporation), CHIRAL series (fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.) y similares, y se desarrolla con agua, varios tampones (por ejemplo, tampón de fosfato, etc.) y solventes orgánicos (por ejemplo, etanol,

metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina, etc.) solos o mezclados para separar el isómero óptico. En el caso de una cromatografía de gas, por ejemplo, se utiliza una columna quiral tal como CP-Chirasil-DeX CB (fabricada por GL Sciences Inc.) y similares, para permitir la separación.

3) Método de diastereómeros

Un método donde se prepara una mezcla racémica en una mezcla diastereomérica por reacción química con un reactivo ópticamente activo, que se forma en una sustancia simple por un método de separación típico (por ejemplo, recristalización fraccional, un método de cromatografía, etc.) y similares, y se somete a un tratamiento químico tal como reacción de hidrólisis y similares para separar un resto de un reactivo ópticamente activo, a través de lo que se obtiene un isómero óptico. Por ejemplo, cuando el Compuesto (I) contiene hidroxi, o amino primario o secundario en la molécula, el compuesto y un ácido orgánico ópticamente activo (por ejemplo, MTPA [ácido α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilacético], (-)-ácido metoxiacético, etc.) y similares se someten a una reacción de condensación para dar diastereómeros en la forma de éster o en la forma de amida, respectivamente. Cuando el

Compuesto (I) tiene un grupo de ácido carboxílico, este compuesto y una amina ópticamente activa o un reactivo de alcohol se someten a una reacción de condensación para diastereómeros en la forma de amida o en la forma de éster, respectivamente. El diastereómero separado se convierte en un isómero óptico del compuesto original por la aplicación a una hidrólisis de ácido o hidrólisis básica.

El Compuesto (I) puede estar en la forma de un cristal.

El cristal del Compuesto (I) puede producirse por la cristalización del Compuesto (I) de acuerdo con un método de cristalización conocido per se.

En la presente, los ejemplos del método de cristalización incluyen un método de cristalización a partir de una solución, un método de cristalización a partir de vapor, un método de cristalización a partir de los fundidos y similares.

El "método de cristalización a partir de una solución" puede ser, típicamente, un método de cambio de un estado no saturado a un estado supersaturado a través de factores variables involucrados en la solubilidad de los compuestos (composición de solvente, pH, temperatura, resistencia iónica, estado de oxirreducción, etc.) o la cantidad de solvente. Específicamente, por ejemplo, pueden mencionarse un método

de concentración, un método de enfriamiento lento, un método de reacción (un método de difusión, un método de electrólisis), un método de crecimiento hidrotérmico, un método flux y similares. Los ejemplos del solvente a utilizar incluyen hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, etc.), hidrocarburos saturados (por ejemplo, hexano, heptano, ciclohexano, etc.), éteres (por ejemplo, dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.), cetonas (por ejemplo, acetona, etc.), sulfóxidos (por ejemplo, dimetil sulfóxido, etc.), amidas de ácido (por ejemplo, N, N-dimetilformamida, etc.), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, etc.), agua y similares. Estos solventes se utilizan solos o en una combinación de dos o más en una relación adecuada (por ej., 1:1 a 1:100 (una relación de volumen)). Dependiendo de la necesidad, también pueden utilizarse cristales de cristales sembrados.

El "método de cristalización a partir de vapor" puede ser, por ejemplo, un método de vaporización (un método en tubo sellado, un método de corriente de gas), un método de reacción

en fase gaseosa, un método de transportación química y similares.

El "método de cristalización a partir de los fundidos" puede ser, por ejemplo, un método de congelamiento normal (un método de Czockralski, un método de gradiente de temperatura y un método de Bridgman, etc.), un método de fusión de zona (un método de nivelación de zona y un método de zona de flotación, etc.), un método de crecimiento especial (un método VLS y un método de epitaxi en fase líquida, etc.) y similares.

Los ejemplos preferibles del método de cristalización incluyen un método de disolución del Compuesto (I) en un solvente adecuado (por ej., alcoholes tales como metanol, etanol, etc., etc.) a una temperatura de 20 a 120°C, y enfriamiento de la solución resultante a una temperatura no mayor que la temperatura de disolución (por ej., 0 a 50°C, con preferencia 0 a 20°C) y similares.

Los cristales de la presente invención así obtenidos pueden aislarse, por ejemplo, por filtración y similares.

Como un método para la interpretación de los cristales obtenidos, en general, se utiliza la interpretación de cristales basada en la difracción de rayos X de polvo. Además, como un método para determinar la posesión de cristales, pueden

mencionarse un método mecánico o un método óptico y similares.

Los cristales del Compuesto (I) que se obtienen a partir del método de preparación descripto con anterioridad (en adelante, abreviados como los "cristales de la presente invención") tienen alta pureza, alta calidad, baja propiedad higroscópica y una muy buena estabilidad y no se deterioran incluso cuando se almacenan durante un período de tiempo extenso bajo condiciones generales. Además, también tienen excelentes propiedades biológicas (por ejemplo, farmacocinética en un organismo vivo (absorción, distribución, metabolismo, excreción), expresión de eficiacia farmacológica, etc.), y son extremadamente útiles como un medicamento.

El cristal del Compuesto (I) puede ser un co-cristal aceptable para uso farmacéutico o una sal co-cristalina. El término "co-cristal", de acuerdo con lo utilizado en la presente, significa un material cristalino compuesto por dos o más sólidos únicos a temperatura ambiente, donde cada uno tiene características físicas distintivas tales como estructura, punto de fusión y temperaturas de fusión, higroscopicidad, solubilidad y estabilidad. Un co-cristal o una sal co-cristalina pueden obtenerse de acuerdo con un método

de co-cristalización conocido per se.

En la presente memoria descriptiva, la rotación específica ($[\alpha]_D$) significa, por ejemplo, una rotación específica medida por el uso de un polarímetro (JASCO, P-1030 polarimeter (No. AP-2)) y similares.

En la presente memoria descriptiva, el punto de fusión significa aquel medido por el uso, por ejemplo, de un aparato de punto de fusión (Stanford Research Systems, Inc., OptiMelt), un microaparato de punto de fusión (Yanako, MP-500VD) o un dispositivo DSC (calorimetría diferencial de barrido) (SEIKO, EXSTAR6000) y similares.

[Profármaco]

El profármaco del Compuesto (I) indica un compuesto que puede convertirse en el Compuesto (I) bajo la condición fisiológica en el organismo, es decir, por una reacción con una enzima, un ácido gástrico, o similares, específicamente, un compuesto que puede convertirse en el Compuesto (I) por oxidación enzimática, reducción, hidrólisis, etc., y un compuesto que puede convertirse en el Compuesto (I) por hidrólisis con ácido gástrico, etc. El profármaco del Compuesto (I) incluye un compuesto donde un grupo amino del Compuesto (I) se modifica con acilo, alquilo o ácido fosfórico

(por ej., un compuesto donde un grupo amino del Compuesto (I) se modifica con eicosanoilo, alanilo, pentilaminocarbonilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilo, tetrahidrofurilo, pirrolidilmetilo, pivaloiloximetilo o ter-butilo, etc.); un compuesto donde un grupo hidroxi del Compuesto (I) se modifica con acilo, alquilo, ácido fosfórico o ácido bórico (por ej., un compuesto donde un grupo hidroxi del Compuesto (I) se modifica con acetilo, palmitoilo, propanoilo, pivaloilo, succinilo, fumarilo, alanil o dimetilaminometilcarbonilo, etc.); un compuesto donde un grupo carboxi del Compuesto (I) se modifica a éster o amida (por ej., un compuesto donde un grupo carboxilo del Compuesto (I) se modifica a etil éster, fenil éster, carboximetil éster, dimetilaminometil éster, pivaloiloximetil éster, etoxicarboniloxietil éster, ftalidil éster, (5-metil-2-oxo-1, 3-dioxolen-4-il) metil éster, ciclohexiloxicarboniletil éster o metilamida, etc.); y similares. Estos compuestos pueden producirse a partir del Compuesto (I) por un método conocido per se.

Además, el profármaco del Compuesto (I) puede ser un compuesto que se convierte en el Compuesto (I) bajo las condiciones fisiológicas, según lo descripto en

"Pharmaceutical Research and Development", Vol. 7 (Molecular Design), pp. 163-198 (1990), publicado por Hirokawa Publishing Co.

[Sal]

El Compuesto (I) y un profármaco del mismo pueden formar una sal. En cuanto a la sal del compuesto, no se limita en forma específica a menos que inhiba la reacción. Una sal del compuesto incluye, por ejemplo, una sal con base inorgánica, una sal de amonio, una sal con una base orgánica, una sal con un ácido inorgánico, una sal con un ácido orgánico, una sal con un aminoácido, etc. Los ejemplos adecuados de la sal con base inorgánica incluyen una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio, una sal de potasio, etc., una sal de metal térreo-alcalino tal como una sal de calcio, una sal de magnesio, y una sal de aluminio y una sal de amonio, etc. Los ejemplos adecuados de la sales con una base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2, 6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, N, N'-dibenciletilendiamina, etc. Los ejemplos adecuados de las sales con un ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhidríco, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido

sulfúrico, ácido fosfórico, etc. Los ejemplos adecuados de las sales con un ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.

Los ejemplos adecuados de las sales con un aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina, etc. Los ejemplos adecuados de las sales con un aminoácido acídico incluyen sales con ácido aspártico y ácido glutámico, etc.

Entre estas, se prefieren sales aceptables para uso farmacéutico. Por ejemplo, si el compuesto tiene un grupo funcional acídico, se prefieren sales inorgánicas tales como una sal de metal alcalino (por ej., sal de sodio, sal de potasio, etc.), una sal de metal térreo-alcalino (por ej., sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etc.), una sal de amonio, etc. Si el compuesto tiene un grupo funcional básico, se prefieren sales con un ácido inorgánico tal como ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc., o sales con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico,

ácido cítrico, ácido succínico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.

El Compuesto (I) puede ser un hidrato o un no hidrato. Los ejemplos de los hidratos incluyen 0,5 hidrato, 1 hidrato, 1,5 hidrato y 2 hidrato, etc.

El Compuesto (I) puede ser un solvato o un no solvato.

Además, cuando R^2 en el Compuesto (I) es un alquilo ramificado que puede estar sustituido o un cicloalquilo que puede estar sustituido, el compuesto puede tener una estructura de resonancia.

Cuando el Compuesto (I) se obtiene como una mezcla de sustancias ópticamente activas (es decir, racemato), puede resolverse en la forma (R) o forma (S) deseada de acuerdo con los métodos para resolución óptica conocidos en la técnica pertinente.

El Compuesto (I) puede estar marcado con un isótopo (por ej., ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, etc.). El Compuesto (I) también puede ser un compuesto deuterado.

[Uso terapéutico]

El Compuesto (I) de la presente invención, una sal del mismo o un profármaco del mismo (en adelante, abreviado "Compuesto (I')") tiene una actividad neuroprotectora, una

actividad estimulante de la actividad de la neurogénesis y una actividad mejoradora de la función cognitiva y similares excelentes. Además, el compuesto (I') es seguro dado que tiene baja toxicidad, y es útil como un medicamento dado que tiene una transición elevada al sistema nervioso central. Por consiguiente, el Compuesto (I') puede administrarse, como un agente farmacéutico, a mamíferos (por ej., ratones, ratas, hamsters, conejos, gatos, perros, vacas, ovejas, monos, humanos, etc.) en su forma actual o como un agente farmacéutico donde el Compuesto (I') se mezcla con vehículos aceptables para uso farmacéutico, etc.

El Compuesto (I') es útil como un agente para controlar la señal IGF-1, un agente para estimular el crecimiento y diferenciación de las células madre, un agente para estimular el crecimiento y la diferenciación de las células precursoras neurales, un agente para activar la proteína quinasa B, un agente para estimular la neurogénesis, o un agente para estimular la regeneración nerviosa. El compuesto de la presente invención es particularmente útil como un agente para controlar la señal IGF-1.

Además, el compuesto (I') es útil para la profilaxis o tratamiento de los trastornos descriptos con anterioridad,

por ejemplo.

Trastornos del sistema nervioso central

(1) Trastornos neuropsiquiátricos (por ej., depresión, ansiedad, depresión maníaca, esquizofrenia, neurosis de ansiedad, neurosis obsesiva-compulsiva, hiperactividad, etc.),

(2) Trastornos neurodegenerativos (por ej., enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, degeneración espinocerebral, esclerosis múltiple (MS), enfermedad de Pick),

(3) Trastornos de la memoria (por ej., demencia senil, trastorno cognitivo leve, trastorno de la memoria leve)

(4) Trastornos cerebrovasculares (por ej., infarto cerebral, apoplejía, demencia cerebrovascular)

(5) Trauma de la cabeza, lesión de la médula espinal

(6) Trastornos isquémicos (por ej., angina pectoris, infarto de miocardio, etc.)

(7) Trastornos cerebroisquémicos (por ej., infarto cerebral, etc.)

(8) Trastornos metabólicos (por ej., diabetes, hipertensión, etc.)

(9) Trastornos neuronales periféricos (por ej., trastorno neuronal diabético, trastorno por mal funcionamiento del tracto urinario y la vejiga)

(10) Trastornos del sistema circulatorio (por ej., arteriosclerosis)

El Compuesto (I') es particularmente útil para la profilaxis o tratamiento de trastornos neurodegenerativos, más específicamente, enfermedad de Alzheimer.

Además, el compuesto (I') puede utilizarse en su forma actual o como una mezcla con un vehículo aceptable para uso farmacéutico, etc., como un agente mejorador de la calidad de vida para la insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio, un agente mejorador de la calidad de vida para uso después de un infarto cerebral, un agente reductor de la glucosa sanguínea, un agente mejorador de la resistencia a la insulina o un agente reductor de los triglicéridos sanguíneos.

Además, como un agente para estimular el crecimiento y diferenciación de las células madre, células iPS, y/o células precursoras neurales, el compuesto de la presente invención es efectivo, por ejemplo, para trastornos neuronales degenerativos (por ej., Enfermedad de Alzheimer, enfermedad

de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, degeneración espinocerebral, etc.), trastornos neuropsiquiátricos (por ej., esquizofrenia, etc.), trauma de la cabeza, lesión de la médula espinal, trastornos cerebrovasculares, demencia cerebrovascular, etc., y se utiliza como un agente para la profilaxis y tratamiento de tales trastornos del sistema nervioso central.

[Preparación]

Cuando el Compuesto (I') se utiliza como un agente farmacéutico para los trastornos descriptos con anterioridad, puede administrarse en su forma actual o como una mezcla con un vehículo aceptable para uso farmacéutico, en forma oral o parenteral (por ej., intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraórgano, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarrectal, intravaginal, intraperitoneal, directamente a la lesión) en la forma de comprimidos (inclusive comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos sublinguales, comprimidos de desintegración oral y bucal), píldoras, polvos, gránulos, cápsulas (inclusive cápsulas blandas y microcápsulas), pastillas, jarabes, formas de dosificación líquida, emulsiones, preparaciones de liberación controlada (por ej.,

preparaciones de liberación rápida, preparaciones de liberación sostenida, microcápsulas de liberación sostenida), aerosols, películas (por ej., películas de desintegración oral, películas adhesivas para aplicación a la mucosa de la cavidad oral), inyecciones (por ej., inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales), gotas, absorbentes percutáneos, ungüentos, lociones, parches, supositorios (por ej., supositorios rectales, supositorios vaginales), pellets, preparaciones transnasales, preparaciones pulmonares (inhalantes), gotas oculares y similares. Para la producción de tales preparaciones farmaceúticas, por ejemplo, puede hacerse referencia a cada uno de los ítems en General Rules for Preparations in the Japanese Pharmacopoeia.

Además, las preparaciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse en una preparación de liberación sostenida que contiene ingredientes activos y compuestos poliméricos biodegradables. La preparación de liberación sostenida puede producirse de acuerdo con el método descripto en JP-A No. 9-263545.

En las preparaciones farmacéuticas de la presente invención, el contenido del Compuesto (I') varía dependiendo

del método de administración, el vehículo, las formas de las preparaciones, etc., pero, en general, está en el orden de 0,01 a 100% en peso, con preferencia, 0,1 a 50% en peso, con más preferencia, 0,5 a 20% en peso, en la cantidad del Compuesto (I) relativa al peso total de la preparación.

Como un vehículo aceptable para uso farmacéutico, pueden utilizarse diversas sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas convencionalmente utilizadas como materiales de preparación. Por ejemplo, se utilizan un excipiente, un lubricante, un aglutinante y un desintegrante para preparaciones sólidas; un solvente, un agente solubilizante, un agente de suspensión, un agente de la tonicidad, un agente tampón y un agente suavizante para las preparaciones líquidas y similares. Siendo necesario, pueden utilizarse aditivos de preparación tales como un agente conservante, un antioxidante, un colorante, un edulcorante y similares.

Los ejemplos preferibles del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro liviano y similares.

Los ejemplos preferibles del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal y similares.

Los ejemplos preferibles del aglutinante incluyen celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

Los ejemplos preferibles del desintegrante incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, almidón carboximetil de sodio y similares.

Los ejemplos preferibles del solvente incluyen solvente de inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz y similares.

Los ejemplos preferibles del agente solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, un agente hidrofílico de superficie activa tal como Tween (marca registrada) 80, ciclodextrina (por ejemplo, α-, β- o γ-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina o metil-β-ciclodextrina y similares), colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares. Los ejemplos preferibles del agente de suspensión incluyen agentes de superficie activa tales como trietanolamina de estearilo, lauril sulfato de sodio, ácido

lauril aminopropionico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, monostearato de glicerilo y similares; polímeros hidrofílico tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares; y similares.

Los ejemplos preferibles del agente de tonicidad incluyen cloruro de sodio, glicerina, D-manitol y similares.

Los ejemplos preferibles del agente tampón incluyen tampones tales como fosfato, acetato, carbonato, citrato y similares.

Los ejemplos preferibles del agente suavizante incluyen alcohol bencílico y similares.

Los ejemplos preferibles del conservante incluyen paraoxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido dehidroacético, ácido sórbico y similares.

Los ejemplos preferibles del antioxidante incluyen sal de sulfito, ácido ascórbico y similares.

Una composición farmacéutica puede producirse de acuerdo con un método convencional por la adición del compuesto de la presente invención, en general, en una proporción de 0,1 a 95% (p/p) relativa a la cantidad total de la preparación,

si bien sujeta a cambios que dependen de la forma de preparación, método de administración, vehículo y similares.

[Fármacos concomitantes]

El Compuesto (I') puede utilizarse como un agente farmacéutica con otras preparaciones farmacéuticas.

En cuanto a los fármacos que puede utilizarse en forma concomitante con el Compuesto (I') (en adelante, abreviados "fármacos concomitantes"), pueden ejemplificarse los siguientes.

(1) Agente para la profilaxis o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central

Agente terapéutico para la depresión, Agente terapéutico para la ansiedad (por ej., benzodiazepina tal como clordiazepóxido, diazepam, clorazepato de potasio, lorazepam, clonazepam, alprazolam, etc.), estabilizador del estado de ánimo (por ej., carbonato de litio, etc.), antagonistas 5-HT2 (por ej., nefazodona, etc.), agonistas 5-HT1A (por ej., tandospirona, buspirona, gepiron, etc.), antagonista CRF (por ej., Pexacerfont, etc.), agonistas β3 (por ej., Amibegron, etc.), agonistas de melatonina (por ej., ramelteon, agomelatina, etc.), antagonistas α2 (por ej., mirtazapina, setiptilina, etc.), antagonistas NK2 (por ej., Saredutant,

etc.), antagonistas GR (por ej., Mifepristona, etc.), antagonistas NK-1 (por ej., Casopitant, Orvepitant, etc.), agente terapéutico para la esquizofrenia (por ej., clorpromazina, haloperidol, sulpirida, clozapina, aripiprazol, quetiapina, olanzapina, risperidona, etc.), inhibidor de la acetilcolina esterasa (por ej., donepezil, rivastigmina, galantamina, zanapezil, etc.), antagonistas NMDA (por ej., memantina, etc.), inhibidor para la producción, secreción, acumulación, coagulación y/o depósito de la proteína β amiloide [inhibidor de la β secretasa, inhibidor de la γ secretasa (por ej., LY-450139, E-2012, E-2212), inhibidor de la coagulación de la proteína β amiloide (por ej., PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (JP-B No. 11-514333), PPI-558 (JP-B No. 2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)), vacuna β amiloide, anticuerpo β amiloide (por ej., AAB-001), enzima degradante β amiloide, etc.], un agente para la restauración de la función cerebral (por ej., aniracetam, nicergolina, etc.), agente terapéutico para la enfermedad de Parkinson [por ej., agonistas del receptor de dopamine (por ej., L-DOPA, bromocriptina, pergolida, talipexol, pramipexol, cabergolina, amantadina, etc.), inhibidor de COMT (por ej.,

entacapona, etc.)], agente terapéutico para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (por ej., modafinil, etc.), agente terapéutico para esclerosis lateral amiotrófica (por ej., riluzol, factor neurotrófico, etc.), agente terapéutico para el insomnio (por ej., etizolam, zopiclona, triazolam, zolpidem, indiplon, etc.), agente terapéutico para el hipersomnio (por ej., modafinil, etc.), agente terapéutico para los trastornos cerebrovasculares (edaravona, tPA, etc.), agente anti-citoquina (agente inhibitorio TNF, agente inhibitorio de la MAP quinasa, etc.), fármacos esteroides (por ej., dexametasona, hexestrol, acetato de cortisona, etc.), y similares.

(2) Agente para la profilaxis o tratamiento de la incontinencia urinaria

Agonista del receptor α1 de adrenalina (por ej., clorhidrato de efedrina, clorhidrato de midodrina etc.), agonista del receptor β2 de adrenalina (por ej., Clenbuterol, etc.), sustancia inhibitoria de la captación de norepinefrina, sustancia inhibitoria de la captación de norepinefrina y serotonina (por ej., duloxetina, etc.), antidepresivo tricíclico (por ej., clorhidrato de imipramina, etc.), fármaco anticolinérgico o estimulante de la relajación

muscular (por ej., clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina, clorhidrato de celimeverina, etc.), fármaco de la hormona sexual femenina (por ej., de tipo de unión a estrógenos (premarina), estriol etc.) y similares.

(3) Agente para el tratamiento de la diabetes

Preparaciones de insulina [por ej., preparaciones de insulina animal extraída de páncreas bovinos y porcinos; preparaciones de insulina humana sintetizadas por una técnica de manipulación genética utilizando Escherichia coli o una levadura; insulina zinc; insulina zinc protamina; un fragmento o un derivado de insulina (por ej., INS-1, etc.)], sensibilizadores de insulina (por ej., clorhidrato de pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona o su maleato, JTT-501, MCC-555, YM-440, GI-262570, KRP-297, FK-614, CS-011, etc.), inhibidores de la α-glucosidasa (por ej., voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato, etc.), biguanidas (por ej., fenformina, metformina, buformina, etc.), sulfonilureas (por ej., tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, etc.) y otras secretagogas de insulina (por ej., repaglinida, senaglinida, mitiglinida o su hidrato de sal de calcio, GLP-1, nateglinida, etc.), inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV

(por ej., vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, NVP-DPP-728, PT-100, P32/98, etc.), agonistas β3 (por ej., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, AJ-9677, AZ40140, etc.), agonistas de amilina (por ej., pramlintida, etc.), inhibidores de la fosfatasa fosfotirosina (por ej., ácido vanádico, etc.), inhibidores de gluconeogénesis (por ej., inhibidores de la glicogen fosforilasa, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón, etc.), agente de activación de la glucoquinasa, inhibidores de SGLT (cotransportador de la sodio-glucosa) (por ej., T-1095, etc.) y similares.

(4) Agente para el tratamiento de complicaciones diabéticas

Inhibidores de la aldosa reductasa (por ej., tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, fidarestat (SNK-860), minalrestat (ARI-509), CT-112, etc.), factores neurotróficos (por ej., NGF, NT-3, etc.), inhibidores de AGE (por ej., ALT-945, pimagedina, piratoxatina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT-766), EXO-226, etc.), secuestrantes de oxígeno activo (por ej., ácido tióctico, etc.), vasodilatadores cerebrales (por ej., tiaprida, etc.) y similares.

(5) Agente antihiperlipidémico

Compuestos de estatina que inhiben la síntesis de colesterol (por ej., pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina o sal de los mismos (por ej., sal de sodio, etc.), etc.), inhibidores de la escualeno sintetasa o compuestos de fibrato que tienen acción reductora de los triglicéridos (por ej., bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato, etc.) y similares.

(6) Agente hipotensivo

Angiotensina que convierte inhibidores de enzima (por ej., captopril, enalapril, delapril, etc.), antagonistas de angiotensina II (por ej., losartán, candesartán cilexetil, etc.), antagonistas de calcio (por ej., manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, etc.), clonidina, y similares.

(7) Agente antiobesidad

Fármacos antiobesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (por ej., dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex, etc.), inhibidores de la lipasa pancreática (por ej., orlistat, etc.), agonistas β3 (por ej., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307,

AJ-9677, AZ40140, etc.), péptidos anorécticos (por ej., leptina, CNTF (Factor Neurotrófico Ciliar), etc.), agonistas de colecistoquinina (por ej., lintitript, FPL-15849, etc.), y similares.

(8) Agente diurético

Derivados de xantina (por ej., salicilato de teobromina de sodio, salicilato de teobromina calcio, etc.), preparaciones de tiazida (por ej., etiazida, ciclopentiazida, triclormetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencil hidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida, etc.), preparaciones de antialdosterona (por ej., espironolactona, triamtereno, etc.), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ej., acetazolamida, etc.), preparaciones de clorobencensulfonamida (por ej., clortalidona, mefrusida, indapamida, etc.), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida, etc.

(9) Agente quimioterapéutico

Agentes alquilantes (por ej., ciclofosfamida, ifosfamida, etc.), antagonistas metabólicos (por ej., metotrexato, 5-fluorouracilo, etc.), antibióticos antitumorales (por ej., mitomicina, adriamicina, etc.), agentes antitumorales

derivados de plantas (por ej., vincristina, vindesina, taxol, etc.), cisplatino, carboplatino, etopósido, etc. Entre estos, derivados de 5-fluorouracilo tales como Furtulon o Neo-Furtulon, y similares.

(10) Agente inmunoterapéutico

Componentes derivados de microorganismos o bacterias (por ej., derivados de muramil dipéptido, Picibanil, etc.), polisacáridos que tienen actividad inmunopotenciante (por ej., lentinan, schizophyllan, krestin, etc.), citoquinas que pueden obtenerse por un método de manipulación genética (por ej., interferonas, interleuquinas (IL), etc.), factores estimulantes de colonias (por ej., factor estimulante de la colonia de granulocitos, eritropoyetina, etc.) y similares. Entre estos, IL-1, IL-2, IL-12, y similares.

(11) Agente terapéutico reconocido por aliviar la cachexia en modelos animales o práctica clínica

Derivados de progesterona (por ej., acetato de megestrol) [Journal of Clinical Oncology, vol. 12, pp. 213-225, 1994], productos farmacéuticos de metoclopramida, productos farmacéuticos de tetrahidrocannabinol (las referencias anteriores se aplican a ambos), agentes mejoradores del metabolismo de los lípidos (por ej., ácido eicosapentanoico)

[British Journal of Cancer, vol. 68, pp. 314-318, 1993], hormonas de crecimiento, IGF-1, y anticuerpos contra los factores inductores de la cachexia tales como TNF-α, LIF, IL-6 y oncostatina M, y similares.

(12) Agente antiinflamatorio

Esteroides (por ej., dexametasona, etc.), hialuronato de sodio, inhibidores de la ciclooxigenasa (por ej., indometacina, cetoprofeno, loxoprofeno, meloxicam, ampiroxicam, celecoxib, rofecoxib, etc.) y similares.

(13) Otros

Inhibidores de la glicosilación (por ej., ALT-711, etc.), fármacos promotores de la regeneración nerviosa (por ej., Y-128, VX853, prosaptida, etc.), fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (por ej., antidepresivos tales como desipramina, amitriptilina, imipramina, fluoxetina, paroxetina, doxepina, etc.), antiepilépticos (por ej., lamotrigina, carbamazepina), fármacos antiarrítmicos (por ej., mexiletina), ligandos receptores de la acetilcolina (por ej., ABT-594), antagonistas receptores de la endotelina (por ej., ABT-627), inhibidores de la captación de monoamina (por ej., tramadol), inhibidores de la captación de indoleamina (por ej., fluoxetina, paroxetina), analgésicos narcóticos

(por ej., morfina), agonistas del receptor de ácido γ-aminobutírico (GABA) (por ej., gabapentina), inhibidores de la captación de GABA (por ej., tiagabina), agonistas del receptor α2 (por ej., clonidina), analgésicos locales (por ej., capsaicina), inhibidores de la proteína quinasa C (por ej., LY-333531), fármacos antiansiedad (por ej., benzodiazepinas), inhibidores de la fosfodiesterasa (por ej., sildenafil), agonistas del receptor de dopamina (por ej., apomorfina), antagonistas del receptor de dopamina (por ej., haloperidol), agonistas del receptor de serotonina (por ej., citrato de tandospirona, sumatriptán), antagonistas del receptor de serotonina (por ej., clorhidrato de ciproheptadina, ondansetron), inhibidores de la captación de serotonina (por ej., maleato de fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina), hipnóticos (por ej., triazolam, Zolpidem), agentes anticolinérgicos, agentes de bloqueo del receptor α1 (por ej., tamsulosin, silodosin, naftopidil), relajantes musculares (por ej., baclofen, etc.), abridores del canal de potasio (por ej., nicorandil), agentes del bloqueo del canal de calcio (por ej., nifedipina), agentes para prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer (por ej., donepezil, rivastigmina, galantamina), agentes para tratar la enfermedad de Parkinson

(por ej., L-DOPA), agentes para prevenir o tratar la esclerosis múltiple (por ej., interferona β-1a), inhibidores del receptor de histamina H1 (por ej., clorhidrato de prometazina), inhibidores de la bomba de protones (por ej., lansoprazol, omeprazol), agentes antitrombóticos (por ej., aspirina, cilostazol), antagonistas del receptor de NK-2, agentes para tratar la infección por VIH (saquinavir, zidovudina, lamivudina, nevirapina), agentes para tratar enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (salmeterol, bromuro de tiotropio, cilomilast), y similares.

Los agentes anticolinérgicos incluyen, por ejemplo, atropina, escopolamina, homatropina, tropicamida, ciclopentolato, bromuro de butilscopolamina, bromuro de propantelina, bromuro de metilbenactizio, bromuro de mepenzolato, flavoxato, pirenzepina, bromuro de ipratropio, trihexifenidilo, oxibutinina, propiverina, darifenacina, tolterodina, temiverina, cloruro de trospio o una sal del mismo (por ej., sulfato de atropina, bromuro de hidrógeno de escopolamina, bromuro de hidrógeno de homatropina, clorhidrato de ciclopentolato, clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de pirenzepina, clorhidrato de trihexifenidilo, clorhidrato de oxibutinina, tartrato de tolterodina, etc.).

Entre estos, se prefieren oxibutinina, propiverina, darifenacina, tolterodina, temiverina, cloruro de trospio o una sal de los mismos (por ej., clorhidrato de oxibutinina, tartrato de tolterodina, etc.). Además, pueden utilizarse inhibidores de acetilcolinesterasa (por ej., distigmina, etc.) y similares.

Los antagonistas del receptor NK-2 incluyen, por ejemplo, un derivado de piperidina tal como GR159897, GR149861, SR48968 (saredutant), SR144190, YM35375, YM38336, ZD7944, L-743986, MDL105212A, ZD6021, MDL105172A, SCH205528, SCH62373, R-113281, etc., un derivado de perhidroisoindol tal como RPR-106145, etc., un derivado de quinolina tal como SB-414240, etc., un derivado de pirrolopirimidina tal como ZM-253270, etc., un derivado de pseudopéptido tal como MEN11420 (nepadutant), SCH217048, L-659877, PD-147714 (CAM-2291), MEN10376, S16474, etc., y otros tales como GR100679, DNK333, GR94800, UK-224671, MEN10376, MEN10627, o una sal de los mismos, y similares.

Para el uso concomitante del agente de la presente invención, el tiempo de administración del Compuesto (I') y el fármaco concomitante no está restringido, y el Compuesto (I') o la composición farmacéutica del mismo y el fármaco

concomitante o composición farmacéutica del mismo puede administrarse a un sujeto de administración en forma simultánea, o puede administrarse en momentos diferentes. La dosis del fármaco concomitante puede determinarse de acuerdo con la dosis clínicamente ajustada, y puede seleccionarse en forma adecuada dependiendo del sujeto de administración, vía de administración, enfermedad, combinación y similares.

Los ejemplos del modo de administración de la administración combinada no están específicamente limitado si el Compuesto (I') y el fármaco concomitante se combinan al momento de la administración. Los ejemplos del modo de administración incluyen los siguientes:

(1) la administración de una preparación simple obtenida por la formulación simultánea del Compuesto (I') o una composición farmacéutica del mismo y el fármaco concomitante,

(2) la administración simultánea de dos clases de preparaciones, es decir, el compuesto (I') o una composición farmacéutica del mismo y el fármaco concomitante o preparación farmacéutica del mismo, que se han formulado en forma separada, por la misma vía de administración,

(3) la administración de dos clases de preparaciones, es decir, el compuesto (I') o una composición farmacéutica del

mismo y el fármaco concomitante o preparación farmacéutica del mismo, que se han formulado en forma separada, por la misma vía de administración con un intervalo de tiempo,

(4) la administración de dos clases de preparaciones, es decir, el compuesto (I') o una composición farmacéutica del mismo y el fármaco concomitante o preparación farmacéutica del mismo, que se han formulado en forma separada, por diferentes vías de administración,

(5) la administración de dos clases de preparaciones, es decir, el compuesto (I') o una composición farmacéutica del mismo y el fármaco concomitante o preparación farmacéutica del mismo, que se han formulado en forma separada, por la diferentes vías de administración con un intervalo de tiempo (por ej., administración en el orden del Compuesto (I') o preparación farmacéutica del mismo; el fármaco concomitante o preparación farmacéutica del mismo, o vice versa) y similares.

En el agente de combinación de la presente invención, la relación de mezcla entre el Compuesto (I') y el fármaco concomitante puede seleccionarse en forma adecuada dependiendo del sujeto de administración, vía de administración, enfermedad, y similares.

Por ejemplo, el contenido del Compuesto (I') en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación. Sin embargo, es, en general, de aproximadamente 0,01 a 100% en peso, con preferencia, de aproximadamente 0,1 a 50% en peso, y, con más preferencia, de aproximadamente 0,5 a 20% en peso relativa a la preparación total.

El contenido de los fármacos concomitantes en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación. Sin embargo, es, en general, de aproximadamente 0,01 a 100% en peso, con preferencia, de aproximadamente 0,1 a 50% en peso, y , con más preferencia, de aproximadamente 0,5 a 20% en peso relativa a la preparación total.

El contenido de los aditivos que incluyen vehículos y similares en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación. Sin embargo, es, en general, de aproximadamente 1 a 99,99% en peso, y, con preferencia, de aproximadamente 10 a 90% en peso relativa a la preparación total.

Además, en el caso donde el Compuesto (I') y los fármacos concomitantes se formulan en forma separada, pueden

utilizarse en la misma cantidad descripta con anterioridad.

[Método de administración]

Para la administración del Compuesto (I') como un agente farmacéutico a mamíferos como un humano, etc., el método de administración, en general, incluye la administración oral por el uso de un comprimido, una cápsula (que incluye una cápsula blanda, una microcápsula), un polvo, un gránulo y similares o la administración parenteral que incluye un producto de inyección, un supositorio, un pellet y similares. La administración "parenteral" incluye la administración a una región próxima tal como administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, en el órgano, intranasal, intradérmica, instilación ocular, administración intracerebral, intrarectal, intraluminal e intraperitoneal y similares, o administración directa a la lesión.

La dosis del Compuesto (I') varía dependiendo de la vía de administración, los síntomas, la edad del paciente, etc. Por ejemplo, cuando se administra en forma oral como un agente terapéutica para la enfermedad de Alzheimer a un paciente que sufre de la enfermedad de Alzheimer (peso corporal de 40 a 80 kg), puede administrarse a una dosis de 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal por día, con preferencia, de 1 a 100 mg/kg

de peso corporal por día, con más preferencia, de 1 a 50 mg/kg de peso corporal por día. Esta dosis puede administrarse una vez al día o dividirse en dos o tres porciones al día.

Cuando el agente farmacéutico que comprende el Compuesto (I') es una preparación de liberación sostenida, la dosis del Compuesto (I') se ajusta para lograr la liberación de 1 a 100 mg del Compuesto (I') de la preparación administrada durante una semana cuando se aplica, por ejemplo, vía administración parenteral.

La dosis del fármaco concomitante puede ajustarse a cualquier valor a menos que los efectos colaterales sean problemáticos. La dosis diaria del fármaco concomitante varía dependiendo de la severidad del síntoma, la edad, el sexo, el sexo corporan, la diferente sensibilidad del sujeto, el tiempo de administración, el intervalo, la naturaleza, el tipo de preparación, la clase de preparación farmacéutica, la clase de ingrediente efectivo, y similares, y no está restringida en forma particular, y la cantidad de un fármaco es, en el caso de administración oral, por ejemplo, normalmente, de aproximadamente 0,001 a 2000 mg, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a 500 mg, con más preferencia, de aproximadamente 0,1 a 100 mg, por 1 kg (peso corporal) de un

mamífero y, normalmente, se administra en una a cuatro porciones divididas al día.

Cuando se administran los fármacos concomitantes, puede permitirse que el Compuesto (I') y los fármacos concomitantes se administren en forma simultánea. Sin embargo, también es posible que el Compuesto (I') se administre luego de la administración de los fármacos concomitantes. En forma alternativa, los fármacos concomitantes pueden administrarse una vez administrado el Compuesto (I'). Cuando se administra con un intervalo de tiempo, el intervalo varía dependiendo del ingrediente efectivo a administrar, de la forma de preparación y del método de administración y, por ejemplo, cuando se administran primero los fármacos concomitantes, se ejemplifica un método en el que el Compuesto (I') se administra en el rango de tiempo de 1 minuto a 3 días, con preferencia, de 10 minutos a 1 día, con más preferencia, de 15 minutos a 1 hora después de la administración del fármaco concomitante. Cuando se administra primero el Compuesto (I'), se ejemplifica un método en el que los fármacos concomitantes se administran en el rango de tiempo de 1 minuto a 1 día, con preferencia, de 10 minutos a 6 horas, con más preferencia, de 15 minutos a 1 hora después de la administración del Compuesto (I').

EJEMPLOS

Ejemplo de Referencia 1

1,2,5-trimetil-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno

3-bromo-2-metilpropeno (29,8 g, 221 mmol) se agregó a una mezcla de DMF (130 ml) que contenía 2,3,5-trimetilfenol (25,0 g, 184 mmol) y carbonato de potasio (50,9 g, 368 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 15 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se distribuyó por el uso de acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salina saturada, y luego se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 50:1 a 9:1) para dar 33,6 g del compuesto del título (rendimiento: 96%) como un producto oleaginoso.

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,84 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,27 (3H, s), 4,39 (2H, s), 4,94-4,99 (1H, m), 5,09-5,14 (1H, m), 6,52 (1H, s), 6,61 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 2

2,3,5-trimetil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol

Una mezcla de

1,2,5-trimetil-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno (33,6 g, 177 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 1 y N,N-dietilanilina (100 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón de 220 a 230°C durante 11 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se distribuyó por el uso de acetato de etilo y ácido clorhídrico 1N. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salina fisiológica saturada, y luego se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 40:1 a 9:1) para dar 28,6 g del compuesto del título (rendimiento: 85%) como un producto oleaginoso.

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,77 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,22 (6H, s), 3,35 (2H, s), 4,70-4,75 (1H, s), 4,84-4,89 (1H, m), 5,07 (1H, s), 6,61 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 3

2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Una mezcla de 2,3,5-trimetil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol (13,0 g, 68,3 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 2, monohidrato

de ácido p-toluensulfónico (1,30 g, 6,83 mmol) y tolueno (130 ml) se agitó a reflujo durante 1,5 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se distribuyó por la adición de solución acuosa de hidróxido de sodio 1N. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio 1N y salina fisiológica saturada, y luego se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía básica sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 49:1 a 24:1) para dar 11,1 g del compuesto del título (rendimiento: 85%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,07 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,90 (2H, s), 6,48 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 4

5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran o

N-bromosuccinimida (12,5 g, 70,0 mmol) se agregó a una solución de acetonitrilo (165 ml) que contenía 2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran (11,1 g, 58,3 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 3 bajo condición de enfriamiento con hielo, y la mezcla se calentó a temperatura

ambiente. Luego de agitación durante 5 horas, se agregó agua a la solución de reacción. El precipitado generado se recolectó por filtración y se lavó con una mezcla de acetonitrilo/agua (1/2). El sólido se secó para dar 13,5 g del compuesto del título (rendimiento: 86%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,15 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,97 (2H, s), 6,48 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 5

1-bromo-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno

El compuesto del título como un producto oleaginoso se obtuvo de la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 1 por el uso 3-bromofenol (19,8 g, 114 mmol) y 3-bromo-2-metilpropeno (18,5 g, 137 mmol). El rendimiento fue del 100%.

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,82 (3H, s), 4,41 (2H, s), 4,97-5,02 (1H, m), 5,06-5,11 (1H, m), 6,82-6,88 (1H, m), 7,04-7,20 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 6

5-bromo-2-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol

5,46 g del compuesto del título se sintetizaron de la misma

forma descripta para el Ejemplo de Referencia 2 por el uso de 1-bromo-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno (26,0 g, 114 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 5 (rendimiento: 21%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,73 (3H, s), 3,33 (2H, s), 4,84-4,87 (1H, m), 4,92-4,96 (1H, m), 5,28 (1H, s), 6,92-6,97 (1H, m), 6,98-7,04 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 7

6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

5,18 g del compuesto del título se sintetizaron de la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 3 por el uso de 1-bromo-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno (5,46 g, 24,0 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 6 (rendimiento: 95%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,94 (2H, s), 6,87 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,90-7,00 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 8

2,2-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran

Ácido 4-metilfenilbórico (1,35 g, 9,91 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (382 mg, 0,331 mmol), una

solución acuosa de carbonato de sodio 2N (4,5 ml) y etanol (83 ml) se agregaron en forma secuencial a una solución de dimetoxietano (9 ml) que contenía 6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran (1,50 g, 6,61 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 7, y la mezcla se agitó bajo irradiación de microondas a 150°C durante 10 minutos. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se agregó agua a la solución de reacción, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con hidrógenocarbonato de sodio saturado y salina fisiológica saturada, y luego se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 99:1 a 93/7) para dar 880 mg del compuesto del título (rendimiento: 56%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,50 (6H, s), 2,38 (3H, s), 3,04 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 1,5, 7,5 Hz), 7,14-7,25 (3H, m), 7,42-7,48 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 9

5-bromo-2,2-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano

510 mg del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de 2,2-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (400 mg, 1,68 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 8 (rendimiento: 96%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,50 (6H, s), 2,40 (3H, s), 3,03 (2H, s), 6,69 (1H, s), 7,17-7,41 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 10

3-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)piridina

490 mg del compuesto del título como un producto oleaginoso se obtuvieron de la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 8 por el uso de 6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (680 mg, 2,99 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 7 y ácido 3-piridinborónico (551 mg, 4,49 mmol) (rendimiento: 73%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,52 (6H, s), 3,06 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz), 7,20-7,25 (1H, m), 7,30-7,37 (1H, m), 7,80-7,86 (1H, m), 8,56 (1H, dd, J = 4,8 Hz), 8,81 (1H, dd, J = 0,9, 2,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 11

3-(5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il) piridina

160 mg del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de 3-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)piridina (489 mg, 2,17 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 10 (rendimiento: 24%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,51 (6H, s), 3,06 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz), 7,20-7,25 (1H, m), 7,30-7,37 (1H, m), 7,80-7,86 (1H, m), 8,56 (1H, dd, J = 4,8 Hz), 8,81 (1H, dd, J = 0,9, 2,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 12

1,2-dimetil-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno

49,5 g del compuesto del título como un producto oleaginoso se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 1 por el uso de 2,3-dimetilfenol (36,0 g, 295 mmol) y 3-bromo-2-metilpropeno (47,7g, 354 mmol) (rendimiento: 95%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,82-1,87 (3H, m), 2,19 (3H, s), 2,27 (3H, s), 4,41 (2H, brs), 4,95-5,00 (1H, m), 5,09-5,14 (1H,

m), 6,69 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,77 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 7,5, 8,1 Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia 13

2,3-dimetil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol

52,0 g del compuesto del título (que contenía solvente) como un producto oleaginoso se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 2 por el uso de 1,2-dimetil-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno (49,5 g, 281 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 12.

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,73 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,35 (2H, brs), 4,87-4,96 (2H, m), 5,23 (1H, s), 6,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,82 (1H, d, J = 7,8 Hz).

Ejemplo de Referencia 14

2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

24,0 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 3 por el uso de 2,3-dimetil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol (que contenía solvente, 52 g) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 13 (rendimiento en 2 pasos: 48%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,11 (3H, s), 2,22 (3H,

s), 2,98 (2H, s), 6,58-6,66 (1H, m), 6,81-6,89 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 15

5-bromo-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

2,34 g del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de 2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (1,91 g, 10,8 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 14 (rendimiento: 85%).

Punto de fusión: 66-69°C (metanol)

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,45 (6H, s), 2,16 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,97 (2H, s), 7,16 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 16

Ácido 2-(2,3-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoico

Hidróxido de sodio (82,0 g, 2,05 mol) se agregó a una solución de metil etil cetona (400 ml) que contenía 2,3-dimetilfenol (50,0 g, 410 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Luego, una solución de metil etil cetona (200 ml) que contenía ácido 2-bromo-2-metilpropionico (103 g, 615 mmol) se agregó a la misma, y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la

solución de reacción se distribuyó por la adición de agua y dietil éter. se agregó ácido clorhídrico 6N a la capa acuosa para volverla acídica, y luego se llevó a cabo la extracción por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con salina fisiológica saturada, y luego se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5 a 50/50) para dar 38,3 g del compuesto del título (rendimiento: 45%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,60 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,27 (3H, s), 6,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,86 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,99 (1H, t, J = 7,8 Hz).

Ejemplo de Referencia 17

2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Dicloruro de oxalilo (21 ml, 221 mmol) y DMF (3 gotas) se agregaron en forma secuencial a una solución de THF (300 ml) que contenía ácido 2-(2,3-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoico (38,3 g, 184 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 16 bajo condición de enfriamiento con hielo, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción

se concentró a presión reducida, y luego el residuo se disolvió en cloruro de metileno (250 ml). A esta solución, se añadió cloruro de aluminio (36,2 g, 276 mmol) a -78°C, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y luego se agregó agua al residuo y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con salina fisiológica saturada, y luego se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5 a 5/1) para dar 26,4 g del compuesto del título (rendimiento: 75%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,21 (3H, s), 2,35 (3H, s), 6,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,8 Hz).

Ejemplo de Referencia 18

5-bromo-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Bromo (10,0 ml, 195 mmol) se agregó a una solución de ácido acético (150 ml) que contenía 2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (26,4 g, 139 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 17, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego, la

solución de reacción se vertió en solución acuosa 5% de sulfito de sodio. Los cristales generados se recolectaron por filtración, y se recristalizaron a partir de metanol para dar 32,8 g del compuesto del título (rendimiento: 88%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,45 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,44 (3H, s), 7,71 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 19

5-(bencilamino)-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

T-butóxido de sodio (13,9 g, 145 mmol) se agregó a una mezcla de tolueno (100 ml) que contenía 5-bromo-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (12,8 g, 48,2 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 18, bencilamina (15,5 g, 145 mmol), acetato de paladio (541 mg, 2,41 mmol) y BINAP (4,50 g, 7,23 mmol), y la mezcla se agitó a reflujo durante 20 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se agregó agua a la solución de reacción, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salina saturada, y luego se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó

por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 a 50:50) para dar 9,48 g del compuesto del título (rendimiento: 67%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,43 (6H, s), 2,19 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,67 (1H, s), 4,32 (2H, s), 6,69 (1H, s), 7,24-7,42 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 20

5-amino-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Carbono de paladio 5% (contenido acuoso 50%, 9,50 g) se agregó a una solución mixta de tetrahidrofurano (100 ml) y metanol (100 ml) que contenía 5-(bencilamino)-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (9,48 g, 32,1 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 19, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 22 horas. El acetato de paladio se eliminó por filtración, y luego el solvente se eliminó a presión reducida para dar 6,59 g del compuesto del título (rendimiento: 100%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,43 (6H, s), 2,19 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,49 (2H, br s), 6,79 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 21

5-amino-4-bromo-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Tribromuro de tetrabutilamonio (31,0 g, 64,2 mmol) se agregó a una solución de tetrahidrofurano (200 ml) que contenía 5-amino-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (6,59 g, 32,1 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 20 a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. A la mezcla, a se agregó una solución saturada acuosa de sulfito de sodio, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. El extracto se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. Luego, el solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 98:2 a 85:15) para dar 6,60 g del compuesto del título (rendimiento: 72%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,44 (6H, s), 2,21 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,97 (2H, br s).

Ejemplo de Referencia 22

5-amino-4-etenil-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,79

g, 24,6 mmol), tetrakisfenil fosfina paladio (605 mg, 0,523 mmol), carbonato de sodio (1,36 g, 12,8 mmol), agua (8 ml) y etanol (5 ml) se agregaron a una solución de DME (14 ml) que contenía 5-amino-4-bromo-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (2,00 g, 7,04 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 21, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón de 100°C durante 45 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se agregó agua a la mezcla, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. Esta se secó por el uso sulfato de magnesio anhidro. Luego, el solvente se eliminó a presión reducida , y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo: 98:2 a 85:15) para dar 1,47 g del compuesto del título (rendimiento: 91%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,42 (6H, s), 2,21 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,88 (2H, br s), 5,65-5,77 (2H, m), 7,27-7,40 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 23

4-etenil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran -3(2H)-ona

N,N-bis(2-bromoetil)-4-metoxianilina (2,45 g, 7,63

mmol) e hidrógenocarbonato de sodio (1,25 g, 1,40 mmol) se agregaron a una solución de DMF (36 ml) que contenía 5-amino-4-etenil-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,47 g, 6,36 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 22, y la mezcla se agitó a 120°C durante 16 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se agregó agua a la mezcla, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. Esta se secó por el uso sulfato de magnesio anhidro. Luego, el solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo: 100:0 a 90:10) para dar 217 mg del compuesto del título (rendimiento: 8%).

Punto de fusión: 147-148°C (metanol-hexano)

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,42 (6H, s), 2,22 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,98-3,41 (8H, m), 3,78 (3H, s), 5,64 (1H, dd, J = 11,7, 1,8 Hz), 5,78 (1H, dd, J = 17,7, 1,8 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9,3 Hz), 6,96 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 17,7, 11,7 Hz).

Ejemplo de Referencia 24

4-etil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Carbono de paladio 5% (contenido acuoso 50%, 100 mg) se agregó a una solución de etanol (5 ml) que contenía 4-etenil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (100 mg, 0,246 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 23, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas. El acetato de paladio se eliminó por filtración, y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 a 95:5) para dar 36,7 mg del compuesto del título (rendimiento: 36%).

Punto de fusión: 133-134°C (hexano)

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,18 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,43 (6H, s), 2,18 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,04-3,38 (10H, m), 3,79 (3H, s), 6,87 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de Referencia 25

5-amino-4-ciclopropil-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

809 mg del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 22 por el uso de

5-amino-4-bromo-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,50 mg, 5,28 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 21 y ácido ciclopropilborónico (2,28 g, 26,5 mmol) (rendimiento: 62%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ0,45-0,65 (2H, m), 1,00-1,20 (m, 2H), 1,60-1,75 (1H, m), 1,41 (6H, s), 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, s), 3,89 (2H, br s).

Ejemplo de Referencia 26

4-ciclopropil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

124 mg del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 23 por el uso de

5-amino-4-ciclopropil-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (810 mg, 3,30 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 25 (rendimiento: 9%).

Punto de fusión: 143-144°C (hexano)

RMN-1H ($CDCl_3$): δ0,67-0,76 (2H, m), 1,03-1,13 (2H, m), 1,42 (6H, s), 1,95-2,06 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,95-3,23 (4H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,50-3,66 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,87 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de Referencia 27

5-amino-2,2,6,7-tetrametil-4-(1-metiletenil)-1-benzofuran-3(2H)-ona

1,37 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 22 por el uso de

5-amino-4-bromo-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,50 g, 5,28 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 21 y

4,4,5,5-tetrametil-2-(1-metiletenil)-1,3,2-dioxaborolano (5,00 g, 29,8 mmol) (rendimiento: 100%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,41 (6H, s), 2,07 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,67 (2H, br s), 4,98-5,03 (1H, m), 5,43-5,48 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 28

4-ciclopropil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

267 mg del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 23 por el uso de

5-amino-2,2,6,7-tetrametil-4-(1-metiletenil)-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,47 g, 5,30 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 27 (rendimiento: 12%).

Punto de fusión: 176-178°C (metanol-hexano)

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,42 (6H, s), 2,16 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,85-3,65 (8H, m), 3,78 (3H, s), 4,85 (1H, s), 5,30 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de Referencia 29

5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-4-(1-metiletil)-1-benzofuran-3(2H)-ona

Tolueno (5 ml) y clorotris(trifenil fosfina)rodio (I) (60 mol%) se agregaron a una solución de metanol (5 ml) que contenía 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-4-(1-metiletil)-1-benzofuran-3(2H)-ona (130 mg, 0,309 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 28, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 40 horas. Se agregó agua a la mezcla, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. Esta se secó por el uso sulfato de magnesio anhidro. Luego, el solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 a 90:10) para dar 97,0 mg del compuesto del título (rendimiento: 74%).

Punto de fusión: 152-153°C (hexano)

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,38 (6H, d, J = 7,2 Hz), 1,42 (6H, s), 2,18 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,95-3,40 (8H, m), 3,70-3,85 (4H, m), 6,87 (2H, d, J = 9,3 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 30

5-amino-4-[4-(dimetilamino)fenil]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-one

5,39 g del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 22 por el uso de

5-amino-4-bromo-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (6,19 g, 21,8 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 21 y ácido 4-(dimetilamino)fenilbórico (5,40 g, 32,7 mmol) (rendimiento: 76%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,39 (6H, s), 2,23 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,00 (6H, s), 3,53 (2H, brs), 6,79-6,86 (2H, m), 7,19-7,26 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 31

4-[4-(dimetilamino)fenil]-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il] -2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

1,50 g del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 23 por el uso de

5-amino-4-[4-(dimetilamino)fenil]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (5,39 g, 16,6 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 30 (rendimiento: 23%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,39 (6H, s), 2,26 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,71-3,17 (14H, m), 3,75 (3H, s), 6,71-6,89 (6H, m), 7,05-7,16 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 32

5-amino-4-furan-3-il-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

1,16 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 22 por el uso de

5-amino-4-bromo-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,72 g, 6,05 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 21 y ácido furan-3-bórico (1,02 g, 9,08 mmol) (rendimiento:

71%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,40 (6H, s), 2,23 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,67 (2H, brs), 6,56 (1H, dd, J = 0,6, 2,1 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 1,5, 2,1 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 1,5, 2,1 Hz).

Ejemplo de Referencia 33

4-furan-3-il-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

530 mg del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 23 por el uso de

5-amino-4-furan-3-il-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,08 g, 3,98 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 32 (rendimiento: 30%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,41 (6H, s), 2,26 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,83-3,05 (6H, m), 3,09-3,21 (2H, m), 3,77 (3H, s), 6,46 (1H, dd, J = 0,9, 1,8 Hz), 6,78-6,92 (4H, m), 7,44 (1H, dd, J = 0,9, 1,5 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 1,5, 1,8 Hz).

Ejemplo de Referencia 34

Ácido 2-metil-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)propanoico

145 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma

forma descripta para el Ejemplo de Referencia 16 por el uso de 2,3,5-trimetilfenol (138 g, 1,01 mol) (rendimiento: 64%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,59 (6H, s), 2,12 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,24 (3H, s), 6,54 (1H, s), 6,72 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 35

2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Ácido polifosfórico (1,5 kg) se agregó a ácido 2-metil-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)propanoico (226 g, 1,02 mol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 34, y la mezcla se agitó a 70°C. Luego de reacción durante 2 horas, la mezcla resultante se vertió en agua helada y se extrajo por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 N y salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida. Se agregó metanol al residuo, y los cristales generados se recolectaron por filtración para dar 164 g del compuesto del título (rendimiento: 79%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,44 (6H, s), 2,16 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,51 (3H, s), 6,63 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 36

5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Bromo (12,3 ml, 241 mmol) se agregó gota a gota a una solución de ácido acético (400 ml) que contenía 2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (40,9 g, 200 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 35, y luego se agitó a temperatura ambiente. Luego de agitación durante 1 hora, la solución de reacción se vertió en solución acuosa 5% de sulfito de sodio. Los cristales generados se recolectaron por filtración, y se recristalizaron a partir de metanol para dar 47,4 g del compuesto del título (rendimiento: 84%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,44 (6H, s), 2,26 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Ejemplo de Referencia 37

2,2,4,6,7-pentametil-5-[4-(4-metilfenil)piperazin-1-il]-1-benzofuran-3(2H)-ona

970 mg del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 19 por el uso de 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (2,00 g, 7,06 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 36 y 1-(4-metilfenil)piperazina (2,49 g, 14,1 mmol) (rendimiento: 36%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,43 (6H, s), 2,18 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,60 (3H, s), 3,07-3,21 (4H, m), 3,25-3,42 (4H, m), 6,87-6,95 (2H, m), 7,06-7,14 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 38

5-[3-(4-metoxifenil)-4-metilpiperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

2,41 g del compuesto del título se sintetizaron como una mezcla de diastereómeros (3:2) en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 19 por el uso de 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (2,27 g, 8,02 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 36 y 2-(4-metoxifenil)-1-metilpiperazina (3,31 g, 16,0 mmol) (rendimiento: 74%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,30-1,49 (6H, m), 2,07-2,14 (4,2H, m), 2,18 (1,8H, s), 2,26 (1,2H, s), 2,41 (1,8H, s), 2,44-2,60 (2,8H, m), 2,63(1,2H, s), 2,67-2,89 (2H, m), 2,91-3,01 (1H, m), 3,03-3,17 (1H, m), 3,21-3,43 (1H, m), 3,52-3,73 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,81-6,91 (2H, m), 7,22-7,34 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 39

5-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4-metilpiperazin-1-il]-2,2,4

,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

794 mg del compuesto del título se obtuvieron como una mezcla de diastereómeros (3:2) en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 19 por el uso de 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (991 mg, 3,50 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 36 y 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metilpiperazina (1,65 g, 7,00 mmol) (rendimiento: 52%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,35-1,48 (6H, m), 2,13 (4,2 H, m), 2,18 (1,8H, s), 2,27 (1,2H, s), 2,42 (1,8H, s), 2,46-2,61 (4,2H, m), 2,70-2,89 (2H, m), 2,93-3,02 (1H, m), 3,04-3,16 (1H, m), 3,24-3,44 (1H, m), 3,53-3,73 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,77-6,84 (1H, m), 6,85-6,97 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 40

5-[2-(4-metoxifenil)morfolin-4-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

621 mg del compuesto del título se obtuvieron como una mezcla de diastereómeros (3:2) en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 19 por el uso de 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (708 mg, 2,50 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 36 y

2-(4-metoxifenil)morfolina (966 mg, 5,00 mmol) (rendimiento: 63%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,34-1,48 (6H, m), 2,14 (1,2H, s), 2,20 (1,8H, s), 2,26 (1,2H, s), 2,45 (1,8H, s), 2,56 (1,8H, s), 2,63-2,76 (2,2H, m) 2,79-2,96 (1H, m), 3,25-3,45 (1H, m), 3,45-3,67 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,89-4,13 (2H, m), 4,57-4,68 (1H, m), 6,81-6,93 (2H, m), 7,27-7,35 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 41

5-(2-bencilmorfolin-4-il)-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

748 mg del compuesto del título se obtuvieron como una mezcla de diastereómeros (3:2) en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 19 por el uso de 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (708 mg, 2,50 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 36 y 2-bencilmorfolina (1,22 g, 5,01 mmol) (rendimiento: 79%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,35-1,48 (6H, m), 2,08-2,19 (3 H, m), 2,24-2,33 (3H, m), 2,51 (1,2H, s), 2,57 (1,8H, s), 2,60-2,73 (3H, m), 2,89-3,01 (1H, m), 3,06-3,26 (1H, m), 3,36-3,56 (1H, m), 3,71-3,99 (3H, m), 7,14-7,33 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 42

5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

16,1 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 19 por el uso de 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (19,0 g, 67,1 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 36 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (38,7 g, 201 mmol) (rendimiento: 61%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,43 (6H, s), 2,18 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,61 (3H, s), 3,04-3,29 (6H, m), 3,31-3,42 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,83-6,91 (2H, m), 6,93-7,01 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 43

Ácido (2,3,5-trimetilfenoxi)acético

28,7 g del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 16 por el uso de 2,3,5-trimetilfenol (25,0 g, 184 mmol) (rendimiento: 84%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ2,16 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,27 (3H, s), 4,66 (2H, s), 6,45 (1H, s), 6,69 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 44

4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3(2H)-ona

20,7 g del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 17 por el uso de Ácido (2,3,5-trimetilfenoxi)acético (28,7 g, 148 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 43 (rendimiento: 79%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ2,17 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,52 (3H, s), 4,58 (2H, s), 6,64 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 45

5-bromo-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3(2H)-ona

N-bromosuccinimida (27,1 g, 152 mmol) se agregó a una solución de cloruro de metileno (200 ml) que contenía 4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3(2H)-ona (20,7 g, 117 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 44, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Luego, el solvente se eliminó a presión reducida, y se agregó agua al residuo. Los cristales generados se recolectaron por filtración, y se recristalizaron a partir de acetato de etilo para dar 24,0 g del compuesto del título (rendimiento: 80%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ2,27 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,67 (3H, s), 4,61 (2H, s).

Ejemplo de Referencia 46

5-bromo-4,6,7-trimetil-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-spiro[1-benzofuran-2,4'-piran]-3-ona

Ter-butóxido de potasio (2,63 g, 23,5 mmol) se agregó a una solución de THF (60 ml) que contenía 5-bromo-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3(2H)-ona (2,00 g, 7,83 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 45 y bis(2-bromoetil)éter (2,72 g, 11,7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Luego de agitación durante 15 horas, la solución de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 98:2 a 92:8) para dar 200 mg del compuesto del título (rendimiento: 8%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,44-1,55 (2H, m), 2,02-2,18 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,80-3,94 (2H, m), 3,99-4,10 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 47

5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-4,6,7-trimetil-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-spiro[1-benzofuran-2,4'-piran]-3-ona

100 mg del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 19 por el uso de 5-bromo-4,6,7-trimetil-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-spiro[1-benzofuran-2,4'-piran]-3-one (240 mg, 0,738 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 46 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (426 mg, 2,21 mmol) (rendimiento: 31%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,43-1,53 (2H, m), 2,02-2,18 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,61 (3H, s), 3,04-3,42 (8H, m), 3,79 (3H, s), 3,82-3,94 (2H, m), 3,99-4,09 (2H, m), 6,83-6,91 (2H, m), 6,93-7,01 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 48

5-bromo-4,6,7-trimetil-3H-spiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-3-ona

430 mg del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 45 por el uso de 5-bromo-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,00 g,

3,92 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 45 y 1,4-dibromobutano (1,27 g, 5,88 mmol) (rendimiento: 35%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,81-2,14 (8H, m), 2,25 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,67 (3H, s).

Ejemplo de Referencia 49

5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-4,6,7-trimetil-3H-spiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-3-ona

180 mg del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 19 por el uso de

5-bromo-4,6,7-trimetil-3H-spiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-3-ona (400 mg, 1,29 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 48 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (652 mg, 3,39 mmol) (rendimiento: 33%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,81-2,11 (8H, m), 2,17 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,62 (3H, s), 3,04-3,42 (8H, m), 3,79 (3H, s), 6,83-6,91 (2H, m), 6,93-7,01 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 50

1,2,5-trimetil-3-(prop-2-en-1-iloxi)benceno

61,7 g del compuesto del título se obtuvieron como un

producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 1 por el uso de 2,3,5-trimetilfenol (50,0 g, 368 mmol) y bromuro de alilo (38,1 ml) (rendimiento: 95%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ2,13 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,27 (3H, s), 4,48-4,52 (2H, m), 5,21-5,30 (1H, m), 5,38-5,47 (1H, m), 6,00-6,15 (1H, m), 6,53 (1H, s), 6,61 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 51

2,3,5-trimetil-6-prop-2-en-1-ilfenol

52,0 g del compuesto del título se obtuvieron como un producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 2 por el uso de 1,2,5-trimetil-3-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (61,7 g, 351 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 50 (rendimiento: 84%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ2,14 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,41 (2H, dt, J = 5,8, 1,6 Hz), 4,86 (1H, s), 5,03-5,14 (2H, m), 5,89-6,05 (1H, m), 6,63 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 52

2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Ácido clorhídrico concentrado (130 ml) se agregó a una

solución de etanol (520 ml) que contenía 2,3,5-trimetil-6-prop-2-en-1-ilfenol (52,0 g, 295 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 51, y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio, y luego la mezcla se extrajo por el uso de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salina saturada, y luego se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5) para dar 35,7 g del compuesto del título como un producto oleaginoso (rendimiento: 69%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,49 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,11 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,71 (1H, dd, J = 15,1, 7,7 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 15,1, 8,8 Hz), 4,85-5,00 (1H, m), 6,50 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 53

5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

43,4 g del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de 2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (35,7 g,

203 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 52 (rendimiento: 84%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,17 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,77 (1H, dd, J = 15,1, 7,7 Hz), 3,28 (1H, dd, J = 15,1, 8,8 Hz), 4,84-4,97 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 54

(2R)-5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano y (2S)-5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (13,5 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 53 se fraccionó por el uso de cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALCEL OD fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano). La solución de fracción que comprendía una sustancia ópticamente activa que tenía un menor tiempo de retención se concentró para dar 5,76 g de (R)-forma como un sólido (>99,9% ee, Rotación óptica específica $[\alpha]_D^{20}$ = +14,6° (c = 0,52, cloroformo)). Además, la solución de fracción que comprendía una sustancia ópticamente activa que tenía un mayor tiempo de retención se concentró para dar 6,55 g de (S)-forma como un sólido (>99,9%

ee, Rotación óptica específica $[\alpha]_D^{20}$ = -16,5° (c = 0,52, cloroformo)).

Ejemplo de Referencia 55

4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo

16,1 g del compuesto del título se obtuvieron como un producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 19 por el uso de 5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (20,0 g, 78,4 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 53 y piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (43,7 g, 235 mmol) (rendimiento: 57%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,49 (9H, s), 2,08 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,69 (1H, dd, J = 15,1, 7,9 Hz), 2,94-3,09 (4H, m), 3,20 (1H, dd, J = 15,1, 8,7 Hz), 3,40-3,61 (4H, m), 4,81-4,94 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 56

1-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)p

iperazin-1-carboxilato de ter-butilo (16,1 g, 44,7 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 55 se agregó a una solución de acetato de etilo que contenía cloruro de hidrógeno 2N, y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa de 2N hidróxido de sodio, y la mezcla se extrajo por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de sodio anhidro. Luego, el solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica sobre gel de sílice (acetato de etilo-metanol 90:10) para dar 11,3 g del compuesto del título como un producto oleaginoso (rendimiento: 97%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,08 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,69 (1H, dd, J = 15,1, 8,0 Hz), 2,91-3,12 (8H, m), 3,20 (1H, dd, J = 15,1, 8,7 Hz), 4,80-4,94 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 57

4-(2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo

T-butóxido de sodio (13,45 g, 140 mmol) se agregó a una mezcla de tolueno (300 ml) que contenía 4-(2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (28,32 g, 100 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 36, N-Boc-piperazina (22,35 g, 120 mmol), acetato de paladio (448 mg, 2 mmol) y BINAP (3,74 g, 6 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón. Luego de una reacción durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 9:1 a 4:1), y se recristalizó a partir de hexano para dar 20,5 g del compuesto del título (rendimiento: 53%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,42 (6H, s), 1,49 (9H, s), 2,17 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,91-2,99 (2H, m), 3,07-3,16 (2H, m), 3,33-3,42 (2H, m), 3,62-3,71 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 58

2,2,4,6,7-pentametil-5-piperazin-1-il-1-benzofuran-3(2H)-ona

10,32 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 56 por el uso de 4-(2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (19,43 g, 50 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 57 (rendimiento: 72%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,42 (6 H, s), 2,17 (3 H, s), 2,34 (3 H, s), 2,58 (3 H, s), 2,89 - 3,02 (6 H, m), 3,08 - 3,21 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 59

5-[4-(4-metoxi-3-metilfenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

T-butóxido de sodio (999 mg, 10,4 mmol) se agregó a una mezcla de tolueno (18 ml) que contenía 2,2,4,6,7-pentametil-5-piperazin-1-il-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,00 g, 3,47 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 58, 4-bromo-2-metilanisol (2,09 g, 10,4 mmol), acetato de paladio (39 mg, 0,174 mmol) y BINAP (325 mg, 0,522 mmol), y la mezcla se agitó a reflujo durante 15 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo por el uso de acetato de etilo. La capa

orgánica se lavó con salina saturada, y luego se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5 a 85:15). La cristalización se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo-hexano para dar 320 mg del compuesto del título (rendimiento: 23%).

Punto de fusión: 129-131°C

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,43 (6H, s), 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,61 (3H, s), 3,02-3,42 (8H, m), 3,80 (3H, s), 6,74-6,84 (2H, m), 6,85-6,89 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 60

4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo

4,88 g del compuesto del título se obtuvieron como un producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 57 por el uso de 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (9,42 g, 35 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 4 y piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (7,82 g, 42 mmol) (rendimiento: 37%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6 H, s), 1,48 - 1,52 (9 H, m), 2,07 (3 H, s), 2,14 (3 H, s), 2,20 (3 H, s), 2,90 (2 H, s), 2,93 - 3,12 (4 H, m), 3,39 - 3,50 (2 H, m), 3,50 - 3,62 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 61

1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

0,85 g del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 56 por el uso de

4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (4,87 g, 13,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 60 (rendimiento: 24%).

RMN-1H (DMSO-d6): δ1,36 (6 H, s), 1,94 (3 H, s), 2,09 (3 H, s), 2,11 (3 H, s), 2,85 (2 H, s), 2,89 - 3,12 (8 H, m), 6,25 - 7,61 (1 H, m).

Ejemplo de Referencia 62

4-(2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,4-

diazepan-1-carboxilato de ter-butilo

1,4-diazepan-1-carboxilato de ter-butilo (2,50 g, 12,5

mmol), acetato de paladio (70,0 mg, 0,312 mmol), BINAP (579 mg, 0,901 mmol) y ter-butóxido de sodio (1,79 g, 18,6 mmol) se agregaron a una solución de tolueno (20 ml) que contenía 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,77 g, 6,25 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 36, y la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 29 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo por el uso de acetato de etilo. Esta se secó por el uso sulfato de magnesio anhidro. Luego, el solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo: 100:0 a 95:5) para dar 340 mg del compuesto del título (rendimiento: 14%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,42 (6H, s), 1,49 (9H, d, J = 4,2 Hz), 1,70-1,90 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,52 (3H, s), 3,05-3,25 (4H, m), 3,40-3,75 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 63

5-(1,4-diazepan-1-il)-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

456 mg del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 56 por el uso

de

4-(2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de ter-butilo (600 mg, 1,54 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 62 (rendimiento: 100%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,42 (6H, s), 1,80-1,92 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,95-3,30 (8H, m), 3,78(3H, s).

Ejemplo de Referencia 64

5-[4-(4-metoxifenil)-1,4-diazepan-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Bis(tri-ter-butilfosfina)paladio (20,0 mg, 0,0387 mmol) y ter-butóxido de sodio (500 mg, 5,16 mmol) se agregaron a una solución de o-xileno (20 ml) que contenía 5-(1,4-diazepan-1-il)-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona sintetizada en el Ejemplo de Referencia 63, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón de 120°C durante 12 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo por el uso de acetato de etilo. Esta se secó por el uso sulfato de magnesio anhidro. Luego, el solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel

de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 a 90:10) para dar 240 mg del compuesto del título (rendimiento: 45%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,41 (6H, s), 1,85-2,01 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,00-3,30 (4H, m), 3,56-3,75 (4H, m), 3,77 (3H, s), 6,72 (2H, d, J = 9,3 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 65

2-bromo-3,5-dimetilfenol

N-bromosuccinimida (178 g, 1,00 mmol) se agregó lentamente a una solución de tolueno (1,0 L) que contenía 3,5-dimetilfenol (122 g, 1,00 mol) bajo condición de enfriamiento con hielo, y luego la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y luego el residuo se suspendió en hexano (400 ml) para eliminar los insolubles por filtración. El filtrado se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 9:1) para dar 61,6 g del compuesto del título (rendimiento: 31%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ2,23 (3H, s), 2,34 (3H, s), 5,51 (1H, s), 6,60-6,64 (1H, m), 6,66-6,69 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 66

Ácido 2-(2-bromo-3,5-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoico

8,10 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 16 por el uso de 2-bromo-3,5-dimetilfenol (7,61 g, 37,8 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 65 (rendimiento: 75%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,64 (6H, s), 2,27 (3H, s), 2,39 (3H, s), 6,73 (1H, s),6,85 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 67

7-bromo-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

2,57 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 17 por el uso de ácido 2-(2-bromo-3,5-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoico (4,00 g, 13,9 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 66 (rendimiento: 69%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,49 (6H, s), 2,45 (3H, s), 2,51 (3H, s), 6,74 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 68

7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Una mezcla de 7-bromo-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (2,90 g, 10,8 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 67, bromuro de cobre (1,86 g, 13,0 mmol) y metóxido de sodio 28%/solución de metanol (60 ml) se agitó a reflujo durante 15 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. Luego, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 99:1 a 94:6) para dar 1,18 g del compuesto del título (rendimiento: 50%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (6H, s), 2,30 (3H, s), 2,49 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,60 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 69

7-hidroxi-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Una mezcla de 7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,10 g, 4,99 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 68, ácido bromhídrico 48% (20 ml) y ácido acético (4 ml) se agitó a 100°C

durante 15 horas. La solución de reacción se vertió en agua de bicarbonato de sodio frío saturado en un baño de hielo y se extrajo por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5 a 80/20) para dar 980 mg del compuesto del título (rendimiento: 95%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,30 (3H, s), 2,47 (3H, s), 4,88 (1H, s), 6,58 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 70

7-(metoximetoxi)-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Carbonato de potasio (1,23 g, 8,92 mmol) y clorometilmetiléter (539 mg, 6,69 mmol) se agregaron en forma secuencial a una suspensión de DMF (20 ml) que contenía 7-hidroxi-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (920 mg, 4,46 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 69 a 0°C. La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La mezcla resultante se vertió

en agua de bicarbonato de sodio saturado, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5 a 85/15) para dar 920 mg del compuesto del título (rendimiento: 82%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,45 (6H, s), 2,34 (3H, s), 2,49 (3H, s), 3,58 (3H, s), 5,21 (2H, s), 6,62 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 71

5-bromo-7-(metoximetoxi)-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

990 mg del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de

7-(metoximetoxi)-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (920 mg, 3,68 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 70 (rendimiento: 82%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,49 (3H, s), 2,64 (3H, s), 3,58 (3H, s), 5,22 (2H, s).

Ejemplo de Referencia 72

7-(metoximetoxi)-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

800 mg del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 19 por el uso de

5-bromo-7-(metoximetoxi)-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (990 mg, 3,01 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 71 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (1,73 g, 9,02 mmol) (rendimiento: 60%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,45 (6H, s), 2,39 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,03-3,28 (6H, □), 3,29-3,42 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,79 (3H, s), 5,20 (2H, s), 6,82-6,91 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 73

7-hidroxi-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml) se agregó a una solución de etanol (16 ml) que contenía 7-(metoximetoxi)-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (800 mg, 1,82 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 72 y la mezcla se agitó

a reflujo durante 24 horas. Luego, también se agregó a la misma ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml), y la mezcla se agitó a reflujo durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua de bicarbonato de sodio saturado, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se cristalizó por el uso de acetato de etilo y hexano para dar 630 mg del compuesto del título (rendimiento: 87%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,45 (6H, s), 2,35 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,02-3,42 (8H, □), 3,79 (3H, s), 4,97 (1H, s), 6,82-6,90 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 74

7-etoxi-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Yoduro de etilo (88 mg, 0,567 mmol) se agregó a una suspensión de DMF (4 ml) que contenía 7-hidroxi-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (150 mg, 0,378 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 73 y carbonato de

potasio (104 mg, 0,756 mmol) a 0°C. La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La mezcla resultante se vertió en agua y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5 a 80/20), y se recristalizó a partir de acetato de etilo y hexano para dar 70 mg del compuesto del título (rendimiento: 44%).

Punto de fusión: 109-112°C

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,45 (6H, s), 2,35 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,03-3,39 (8H, m), 3,79 (3H, s), 4,13 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,80-6,90 (2H, m), 6,91-7,01 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 75

5-bromo-7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

190 mg del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de 7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (200

mg, 0,908 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 68 (rendimiento: 70%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (6H, s), 2,44 (3H, s), 2,63 (3H, s), 3,92 (3H, s).

Ejemplo de Referencia 76

7-metoxi-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

90 mg del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 19 por el uso de

5-bromo-7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (190 mg, 0,635 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 75 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (366 mg, 1,91 mmol) (rendimiento: 35%).

Punto de fusión: 125-127°C (acetato de etilo-hexano)

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,35 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,03-3,41 (8H, m), 3,79 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,81-6,90 (2H, m), 6,91-7,00 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 77

2-bromo-1,5-dimetil-3-(prop-2-en-1-iloxi)benceno

40,4 g del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 1 por el uso de 2-bromo-3,5-dimetilfenol (35,0 g, 174 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 65 y bromuro de alilo (18,1 ml, 209 mmol) (rendimiento: 96%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 4,57 (2H, dt, J = 4,9, 1,7 Hz), 5,26-5,33 (1H, m), 5,45-5,54 (1H, m), 6,00-6,14 (1H, m), 6,53-6,57 (1H, m), 6,67-6,71 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 78

2-bromo-3,5-dimetil-6-prop-2-en-1-ilfenol

24,4 g del compuesto del título se obtuvieron como un producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 2 por el uso de 2-bromo-1,5-dimetil-3-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (40,4 g, 168 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 77 (rendimiento: 60%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ2,23 (3H, s), 2,34 (3H, s), 3,45 (2H, dt, J = 6,0, 1,6 Hz), 4,92-5,04 (2H, m), 5,64 (1H, s), 5,86-6,00 (1H, m), 6,67 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 79

7-bromo-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

22,8 g del compuesto del título se obtuvieron como un producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 52 por el uso de 2-bromo-3,5-dimetil-6-prop-2-en-1-ilfenol (24,1 g, 100 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 78 (rendimiento: 95%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,52 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,16 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,79 (1H, dd, J = 15,3, 7,6 Hz), 3,31 (1H, dd, J = 15,3, 8,8 Hz), 4,96-5,10 (1H, m), 6,56 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 80

7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Una mezcla de 7-bromo-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (10,0 g, 41,5 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 79, yoduro de cobre (I) (7,88 g, 41,5 mmol), solución de metóxido de sodio/metanol 28% (41,5 ml) y DMF (20,7 ml) se agitó a 120°C durante 2 horas. Una vez enfriada, se agregó ácido clorhídrico 3N a la solución de reacción a neutralizar, y se diluyó con acetato de etilo. Los insolubles se eliminaron por filtración con Celite, y el filtrado obtenido se lavó con agua y salina

fisiológica saturada. La capa orgánica se secó por el uso de sulfato de magnesio, y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 94:6) para dar 5,5 g del compuesto del título como un producto oleaginoso (rendimiento: 69%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,48 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,14 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,68 (1H, dd, J = 15,2, 7,5 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 15,2, 9,0 Hz), 3,83 (3H, s), 4,91-5,03 (1H, m), 6,45 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 81

7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

4,74 g del compuesto del título se obtuvieron como un producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 80 por el uso de 7-bromo-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (7,23 g, 30,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 79 y solución de etóxido de sodio/etanol 28% (30 ml) (rendimiento: 77%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,14 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,67 (1H, dd, J =

15,3, 7,3 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 15,3, 8,7 Hz), 4,07 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,88-5,03 (1H, m), 6,45 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 82

2,4,6-trimetil-7-(1-metiletoxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano

1,38 g del compuesto del título se obtuvieron como un producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 80 por el uso de 7-bromo-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (2,41 g, 10,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 79 y solución de isopropóxido de sodio/isopropanol 1,67M (30 ml) (rendimiento: 63%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,28 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,29 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,47 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,15 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,68 (1H, dd, J = 15,0, 7,1 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 15,0, 8,8 Hz), 4,50 (1H, spt, J = 6,2 Hz), 4,87-5,02 (1H, m), 6,45 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 83

5-bromo-7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

6,2 g del compuesto del título se obtuvieron como un producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de 7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (5,50 g, 28,6 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 80 (rendimiento: 80%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,48 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,24 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,76 (1H, dd, J = 15,3, 7,4 Hz), 3,28 (1H, dd, J = 15,3, 8,9 Hz), 3,82 (3H, s), 4,91-5,04 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 84

5-bromo-7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

6,1 g del compuesto del título se obtuvieron como un producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de 7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (4,70 g, 22,8 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 81 (rendimiento: 94%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,24 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,75 (1H, dd, J = 15,3, 7,3 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 15,3, 8,9 Hz), 4,05 (2H, q,

J = 7,1 Hz), 4,88-5,03 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 85

5-bromo-2,4,6-trimetil-7-(1-metiletoxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano

1,52 g del compuesto del título se obtuvieron como un producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de 2,4,6-trimetil-7-(1-metiletoxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano (1,20 g, 5,45 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 82 (rendimiento: 93%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,26 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,45 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,24 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,75 (1H, dd, J = 15,3, 7,3 Hz), 3,26 (1H, dd, J = 15,3, 8,9 Hz), 4,48 (1H, spt, J = 6,3 Hz), 4,87-5,00 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 86

4-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo

3,26 g del compuesto del título se obtuvieron como un producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 19 por el uso de

5-bromo-7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (3,0 g, 11,1 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 83 y piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (4,11 g, 22,1 mmol) (rendimiento: 78%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,45-1,50 (12H, m), 2,14 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,69 (1H, dd, J = 15,3, 7,7 Hz), 2,98-3,05 (4H, m), 3,20 (1H, dd, J = 15,3, 8,9 Hz), 3,42-3,57 (4H, m), 3,81 (3H, s), 4,88-5,01 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 87

4-(7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo

3,86 g del compuesto del título se obtuvieron como un producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 19 por el uso de 5-bromo-7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (4,0 g, 14,0 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 84 y piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (5,21 g, 28,0 mmol) (rendimiento: 71%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,46 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,49 (9H, s), 2,14 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,68 (1H, dd, J = 15,2, 7,5 Hz), 2,96-3,07 (4H, m), 3,19 (1H, dd,

J = 15,2, 8,9 Hz), 3,42-3,58 (4H, m), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,85-4,99 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 88

1-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

2,35 g del compuesto del título se obtuvieron como un producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 56 por el uso de 4-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il) piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (3,26 g, 8,67 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 86 (rendimiento: 98%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,48 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,17 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,69 (1H, dd, J = 15,2, 7,7 Hz), 2,88-3,10 (8H, m), 3,20 (1H, dd, J = 15,2, 9,0 Hz), 3,81 (3H, s), 4,88-5,00 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 89

1-(7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

2,8 g del compuesto del título se obtuvieron como un producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo

de Referencia 56 por el uso de 4-(7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (3,80 g, 9,74 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 87 (rendimiento: 100%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,34 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,46 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,17 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,68 (1H, dd, J = 15,1, 7,5 Hz), 2,91-3,08 (8H, m), 3,19 (1H, dd, J = 15,1, 8,7 Hz), 4,04 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,85-4,99 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 90

2-bromo-1,5-dimetil-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno

43,4 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 1 por el uso de 2-bromo-3,5-dimetilfenol (35,6 g, 176 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 65 (rendimiento: 97%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,86 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 4,46 (2H, s), 4,98-5,02 (1H, m), 5,15-5,20 (1H, m), 6,50-6,57 (1H, m), 6,65-6,72 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 91

2-bromo-3,5-dimetil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol

38,1 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 2 por el uso de

2-bromo-1,5-dimetil-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno (43,4 g, 170 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 90 (rendimiento: 88%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,96 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,99 (2H, s), 5,56-5,67 (1H, m), 5,90-6,01 (1H, m), 6,55 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 92

7-bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

26,0 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 52 por el uso de 2-bromo-3,5-dimetil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol (38,1 g, 149 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 91 (rendimiento: 68%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,52 (6H, s), 2,13 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,98 (2H, s), 6,55 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 93

7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

10,3 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 80 por el uso de 7-bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (15,0 g, 58,8 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 92 (rendimiento: 85%).

Además, por el uso de 2-metoxi-3,5-dimetilfenol (7,60 g, 41,7 mmol), también se llevó a cabo la síntesis de acuerdo con el método siguiente. Esto es, a una solución de n-heptano (76 ml) que contenía 2-metoxi-3,5-dimetilfenol (7,60 g, 41,7 mmol) y aldehído isobutílico (5,71 ml, 62,6 mmol), se agregó gota a gota ácido trifluorometansulfónico (1,85 ml, 20,9 mmol), y la mezcla se agitó a 55°C durante 2,5 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se lavó con agua y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0) y cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0-95:5) para dar 8,70 g del compuesto del título (rendimiento 100%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,49 (6H, s), 2,12 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,89 (2H, s), 3,82 (3H, s), 6,44 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 94

5-bromo-7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

13,8 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de 7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (10,3 g, 50,0 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 93 (rendimiento: 97%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,50 (6H, s), 2,23 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,76 (2H, s), 3,80 (3H, s).

Ejemplo de Referencia 95

4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo

3,97 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 19 por el uso de

5-bromo-7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (3,74 g, 13,1 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 94 y piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (4,88 g, 26,2 mmol) (rendimiento: 78%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,49 (15H, s), 2,12 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,89 (2H, s), 2,95-3,07 (4H, m), 3,40-3,57 (4H, m), 3,80 (3H, s).

Ejemplo de Referencia 96

1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

2,48 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 56 por el uso de

4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (3,97 g, 10,2 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 95 (rendimiento: 84%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,49 (6H, s), 2,15 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,89 (2H, s), 2,90-2,97 (4H, m), 3,00-3,10(4H, m), 3,80 (3H, s).

Ejemplo de Referencia 97

7-etoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

4,05 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 80 por el uso de 7-bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

(5,00 g, 19,6 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 92 y solución de etóxido de sodio/etanol 20% (rendimiento: 94%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,48 (6H, s), 2,12 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,89 (2H, s), 4,07 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,44 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 98

5-bromo-7-etoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

5,38 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de 7-etoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (4,05 g, 18,4 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 97 (rendimiento: 98%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,32 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,48 (6H, s), 2,23 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,95 (2H, s), 4,05 (2H, q, J = 6,9 Hz).

Ejemplo de Referencia 99

5-[2-(4-metoxifenil)morfolin-4-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Por el uso de 5-bromo-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (488 mg, 1,72 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 18 y 2-(4-metoxifenil)morfolina (500 mg, 2,59 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo de Referencia 59 para sintetizar 224 mg del compuesto del título (rendimiento 34%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,44 (3H, s), 1,45 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,77 (1H, dd, J = 11,7, 10,2 Hz), 2,83-2,94 (2H, m), 2,95-3,16 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,93-4,06 (1H, m), 4,07-4,18 (1H, m), 4,66 (1H, dd, J = 10,2, 2,4 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (1H, s), 7,32 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo de Referencia 100

1,4-dimetil-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno

35,3 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 1 por el uso de 2,5-dimetilfenol (25,0 g, 205 mmol) (rendimiento: 100%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,85 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,31 (3H, s), 4,41 (2H, s), 4,98 (1H, s), 5,12 (1H, s), 6,63 (1H, s), 6,67 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo de Referencia 101

3,6-dimetil-2-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol

35,3 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 2 por el uso de 1,4-dimetil-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno (35,3 g, 205 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 100 (rendimiento: 100%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,79 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,38 (2H, s), 4,65-4,70 (1H, m), 4,84-4,88 (1H, s), 5,02 (1H, s), 5,12 (1H, s), 6,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,2 Hz).

Ejemplo de Referencia 102

2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran

24,3 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 52 por el uso de 3,6-dimetil-2-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol (35,3 g, 205 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 101 (rendimiento: 69%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (6H, s), 2,15 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,92 (2H, s), 6,55(1H, d, J = 7,5 Hz), 6,84 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo de Referencia 103

5-bromo-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

2,56 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de 2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (2,00 g, 11,3 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 102 (rendimiento: 89%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (6H, s), 2,12 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,95 (2H, s), 7,11 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 104

3-ter-butil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol

Una solución de pentano (2,00 ml, 3,08 mmol) que contenía t-butilitio 1,54 M se agregó gota a gota a una solución de THF (4 ml) que contenía 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (800 mg, 2,03 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 42 bajo una atmósfera de argón a -70°C o menos, y luego la mezcla se calentó a 0°C. La solución de reacción se agitó bajo condición de enfriamiento con hielo

durante 30 minutos, y luego se agregó agua a la misma y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de sodio anhidro. Se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 a 8:1) y cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 a 8:1), y luego, se llevó a cabo cristalización por el uso de hexano para dar 300 mg del compuesto del título (rendimiento: 33%).

Punto de fusión: 113 a 115°C

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1,03 (9H, s), 1,25 (3H, s), 1,69 (3H, s), 1,79 (1H, s), 2,03 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,00-3,42 (8H, m), 3,78 (3H, s), 6,86 (2H, d, J=9,2 Hz), 6,97 (2H, d, J=9,2 Hz).

Ejemplo de Referencia 105

5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,3,4,6,7-hexametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol

Una solución de dietiléter (5,60 ml, 6,38 mmol) que contenía metil litio 1,14 M se agregó gota a gota a una solución

de tetrahidrofurano (20 ml) que contenía 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (2,00 g, 5,06 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 42 bajo condición de enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregó agua a la solución de reacción, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se cristalizó por el uso de hexano para dar 2,00 g del compuesto del título (rendimiento: 96%).

Punto de fusión: 139 a 141°C

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1,31 (3H, s), 1,41 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,70 (1H, s), 2,08 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,43 (3H, s), 3,00-3,40 (8H, m), 3,78 (3H, s), 6,86 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,2 Hz).

Ejemplo de Referencia 106

1-(4-metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-3-metiliden-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

ácido clorhídrico 10% (5 ml) se agregó a una suspensión

de acetonitrilo (15 ml) que contenía 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,3,4,6,7-hexametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol (1,70 g, 4,14 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 105, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y luego, se agregó al residuo solución acuosa de carbonato de potasio 10% para que la capa acuosa se torne alcalina. Luego, se llevó a cabo la extracción por el uso de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se cristalizó por el uso de etanol para dar 1,50 g del compuesto del título (rendimiento: 92%)

Punto de fusión: 134 a 136°C

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1,46 (6H, s), 2,12 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,04-3,42 (8H, m), 3,79 (3H, s), 4,82 (1H, s), 5,32 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 9,5 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9,5 Hz).

Ejemplo de Referencia 107

[(5-bromo-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3-il)oxi](ter-b

util)dimetilsilano

Trietilamina (2,15 g, 21,2 mmol) y trifluorometansulfonato de ter-butildimetilsililo (4,68 g, 17,7 mmol) se agregaron en forma secuencial a una solución de tolueno (100 ml) que contenía 5-bromo-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3(2H)-ona (3,00 g, 11,8 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 45, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se vertió en agua de bicarbonato de sodio saturado, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 99:1 a 94/6) para dar 4,14 g del compuesto del título (rendimiento: 95%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ0,25 (6H, s), 1,03 (9H, s), 2,42 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,70 (3H, s), 7,20 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 108

1-(3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

600 mg del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 19 por el uso de [(5-bromo-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3-il)oxi](ter-butil)dimetilsilano (980 mg, 2,65 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 107 (rendimiento: 47%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ0,24 (6H, s), 1,02 (9H, s), 2,33 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,64 (3H, s), 3,06-3,44 (8H, □), 3,79 (3H, s), 6,81-6,91 (2H, m), 6,92-7,02 (2H, m), 7,16 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 109

5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Ácido clorhídrico 1N (5 ml) se agregó a una solución de THF (25 ml) que contenía 1-(3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina (560 mg, 1,16 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 108, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con agua de bicarbonato de sodio saturado. El THF en la mezcla de reacción se eliminó a presión reducida, y el residuo se extrajo por el uso de acetato de etilo. El

extracto se lavó con salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5 a 85/15) para dar 310 mg del compuesto del título (rendimiento: 73%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,62 (3H, s), 3,03-3,42 (8H, □), 3,79 (3H, s), 4,56 (2H, s), 6,81-6,91 (2H, m), 6,92-7,02 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 110

Ácido 2-(2,3,5-trimetilfenoxi)propanoico

49,6 g del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 16 por el uso de 2,3,5-trimetilfenol (36,2 g, 266 mmol) (rendimiento: 90%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,64 (3H, t, J = 6,6 Hz), 2,15 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,25 (3H, s), 4,75 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,44 (1H, s), 6,67 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 111

2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

30,5 g del compuesto del título se obtuvieron en la misma

forma descripta para el Ejemplo de Referencia 17 por el uso de ácido 2-(2,3,5-trimetilfenoxi)propanoico (49,5 g, 238 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 110 (rendimiento: 68%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,50 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,17 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,51 (3H, s), 4,57 (1H, q, J = 7,2 Hz), 6,63 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 112

5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

32,3 g del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 45 por el uso de 2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (28,4 g, 149 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 111 (rendimiento: 81%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,51 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,27 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,66 (3H, s), 4,66 (1H, q, J = 6,9 Hz).

Ejemplo de Referencia 113

[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3-il)oxi](trietil)silano

12,0 g del compuesto del título se obtuvieron en la misma

forma descripta para el Ejemplo de Referencia 107 por el uso de 5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (10,0 g, 37,2 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 112 y trifluorometansulfonato de trietilsililo (14,8 g, 55,8 mmol) (rendimiento: 84%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ0,73-0,82 (6H, m), 0,93-1,03 (9H, m), 2,34 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,64 (3H, s).

Ejemplo de Referencia 114

1-(4-metoxifenil)-4-{2,4,6,7-tetrametil-3-[(trietilsilil)oxi]-1-benzofuran-5-il}piperazina

810 mg del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 19 por el uso de

[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3-il)oxi](trietil)silano (2,00 g, 5,22 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 113 (rendimiento: 31%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ0,71-0,84 (6H, m), 0,93-1,05 (9H, m), 2,32 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,09-3,40 (8H, m), 3,79 (3H, s), 6,82-6,91 (2H, m), 6,94-7,03 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 115

5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

910 mg del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 109 por el uso de

1-(4-metoxifenil)-4-{2,4,6,7-tetrametil-3-[(trietilsilil)oxi]-1-benzofuran-5-il}piperazina (1,38 g, 2,79 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 114 (rendimiento: 86%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,50 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,61 (3H, s), 3,05-3,41 (8H, m), 3,79 (3H, s), 4,55 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,81-6,90 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 116

2-etil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Ter-butóxido de potasio (74 mg, 0,473 mmol) se agregó a una mezcla de THF (2 ml) que contenía 2-etil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (150 mg, 0,394 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 115 e yodoetano (74 mg, 0,473 mmol),

y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, la solución de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 96/4 a 87/13) para dar 60 mg del compuesto del título (rendimiento: 37%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ0,83 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,38 (3H, s), 1,75-1,91 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,60 (3H, s), 3,03-3,43 (8H, □), 3,79 (3H, s), 6,82-6,91 (2H, m), 6,93-7,01 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 117

Ácido 2-(3,5-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoico

Un producto purificado en bruto del compuesto del título (25,5 g) se obtuvo en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 16 por el uso de 3,5-dimetilfenol (12,3 g, 100 mmol).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,59 (6H, s), 2,27 (6H, s), 6,56 (2H, s), 6,72 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 118

2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

11,8 g del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 35 por el uso del producto purificado en bruto de ácido 2-(3,5-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoico (25,5 g) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 117 (rendimiento en 2 pasos: 62%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,43 (6H, s), 2,37 (3H, s), 2,55 (3H, s), 6,63 (1H, s), 6,67 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 119

5-bromo-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Bromo (8,7 ml, 169 mmol) se agregó a una mezcla de acetonitrilo (200 ml) que contenía 2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (30,7 g, 161 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 118 y acetato de sodio (14,5 g, 177 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, la solución de reacción se vertió en 5% sodium sulfite aqueous solution, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. El extracto

se lavó con agua y salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. Luego, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 50:1-9/1), y se llevó a cabo la cristalización por el uso de metanol para dar 26,2 g del compuesto del título (rendimiento: 61%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,44 (6H, s), 2,48 (3H, s), 2,68 (3H, s), 6,84 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 120

5-bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Hidruro de litio aluminio (2,33 mg, 61,5 mmol) se agregó a una suspensión de THF (70 ml) que contenía cloruro de aluminio (8,20 g, 6,15 mmol) bajo condición de enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Luego, una solución de THF (30 ml) que contenía 5-bromo-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (6,63 g, 24,6 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 119 se agregó a la misma, y la mezcla se agitó a reflujo durante 2,5 horas. La solución de reacción se congeló, y luego, se agregó agua gota a gota a la misma. También se agregó a la misma una

solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Los insolubles se eliminaron por filtración. El filtrado se sometió a extracción por el uso de un solvente mixto de acetato de etilo-dietiléter (1:1). El extracto se lavó con salina fisiológica saturada, y luego se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 9:1). Se llevó a cabo la cristalización por el uso de metanol-acetato de etilo para dar 5,29 g del compuesto del título (rendimiento: 84%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,27 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,95 (2H, s), 6,51 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 121

1-(5-bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)etanona

Cloruro de aluminio (3,56 g, 26,7 mmol) se agregó a una mezcla de clorobenceno (40 ml) que contenía 5-bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (4,55 g, 17,8 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 120 y cloruro de acetilo (4,20 g, 53,4 mmol) a -40°C, y la

mezcla se agitó a la misma temperatura. Luego de agitación durante 1 hora, la solución de reacción se vertió en agua, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con agua de bicarbonato de sodio saturado y salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. Luego, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 99:1-95/5) para dar 440 mg del compuesto del título (rendimiento: 8%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,48 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,97 (2H, s).

Ejemplo de Referencia 122

(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol

Ácido m-cloroperbenzoico 70% (1,95 g, 7,89 mmol) se agregó a una solución de tolueno (18 ml) que contenía 2,3,5-trimetil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol (1,00 g, 5,26 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 2, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla resultante se vertió en agua, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con solución

acuosa de sulfito de sodio 5%, agua de bicarbonato de sodio saturado y salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. Luego, se llevó a cabo la concentración a presión reducida, y el residuo se disolvió en tolueno (10 ml). A esta solución, se agregó trifluoroácido acético (0,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, la solución de reacción se vertió en agua de bicarbonato de sodio saturado, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-85/15) para dar 420 mg del compuesto del título (rendimiento: 39%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,44 (3H, s), 1,88 (1H, dd, J = 6,6, 7,2 Hz), 2,08 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,80 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,13 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 7,2, 11,7 Hz), 3,67 (1H, dd, J = 6,6, 11,7 Hz), 6,51 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 123

(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol

720 mg del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de (2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol (860 mg, 0,908 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 122 (rendimiento: 61%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,43 (3H, s), 1,84 (1H, dd, J = 6,0, 7,2 Hz), 2,16 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,86 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,22 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 7,2, 11,7 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 6,0, 11,7 Hz).

Ejemplo de Referencia 124

2-(metoximetil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Hidruro de sodio 60% (60 mg, 1,46 mmol) se agregó a una solución de THF (3 ml) que contenía (2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol (200 mg, 0,970 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 122 bajo condición de enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos. Luego, se agregó yoduro de etilo (413 mg, 2,19 mmol) a la misma, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 15 horas.

La solución de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 98:2-92:8) para dar 140 mg del compuesto del título (rendimiento: 66%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,40 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,92 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,20 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,34 (2H, s), 6,20-6,24 (1H, m), 7,45-7,49 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 125

5-bromo-2-(metoximetil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

120 mg del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de

2-(metoximetil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (140 mg, 0,635 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 124 (rendimiento: 63%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,45 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,84 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,19 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,41 (3H, s), 3,44 (2H, s).

Ejemplo de Referencia 126

2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Carbonato de calcio (1,37 g, 13,7 mmol) y dicloroyodato de benciltrimetilamonio (4,04 g, 11,6 mmol) se agregaron en forma secuencial a una solución de tolueno (20 ml)/metanol (10 ml) que contenía 2,3,5-trimetil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol (1,00 g, 5,26 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 2 bajo condición de enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Luego, la solución de reacción se concentró a presión reducida, y se agregaron al residuo agua y acetato de etilo para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de sulfito de sodio 10% y salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0-95:5) para dar 3,05

g del compuesto del título (rendimiento: 92%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,66 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,95 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,20 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,40 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,43 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,51 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 127

2-[(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il) metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Ftalamida de potasio (702 mg, 3,79 mmol) se agregó a una solución de DMF (10 ml) que contenía 2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (1,00 g, 3,16 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 126, y la mezcla se agitó a 140°C durante 15 horas. Luego, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregaron a la misma agua y acetato de etilo para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-75:25) para dar 730 mg del compuesto del título (rendimiento: 69%)

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,54 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,89 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,24 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,89 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,95 (1H, d, J = 14,1 Hz), 6,36 (1H, s), 7,64-7,73 (2H, m), 7,76-7,87 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 128

2-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

530 mg del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de

2-[(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (730 mg, 2,18 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 127 (rendimiento: 59%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,55 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,97 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,31 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,88 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,93 (1H, d, J = 13,8 Hz), 7,65-7,74 (2H, m), 7,75-7,85 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 129

1-(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanamina

Monohidrato de hidrazina (87 mg, 1,73 mmol) se agregó a una solución de etanol (13 ml) que contenía 2-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (530 mg, 1,28 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 129, y la mezcla se agitó a reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó a la misma ácido clorhídrico 6N (10 ml), seguido por agitación a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se agregó a la misma una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N para tornarla débilmente básica, seguido por extracción por el uso de diisopropil éter. La capa orgánica se lavó con salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 80:20-0:100) para dar 250 mg del compuesto del título (rendimiento: 69%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,31 (2H, brs), 1,42 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,81 (1H, d, J = 13,5 Hz), 2,877 (1H, d, J = 15,6 Hz), 2,881 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,13 (1H, d, J = 15,6 Hz).

Ejemplo de Referencia 130

1-(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)-N,N-dimetilmetanamina

Solución acuosa de formalina 37% (0,5 ml) se agregó a una solución de metanol (6 ml) que contenía 1-(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanamina (250 mg, 0,880 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 129, ácido acético (140 mg, 2,33 mmol) y sodium cianoborohidruro (98 mg, 1,56 mol) bajo condición de enfriamiento con hielo. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Acetato de etilo y agua de bicarbonato de sodio saturado se agregaron a la solución de reacción para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 97:3-88:12) para dar 220 mg del compuesto del título (rendimiento: 80%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,42 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,32 (6H, s), 2,33 (3H, s), 2,50 (2H, s), 2,84 (1H, d,

J = 15,6 Hz), 3,19 (1H, d, J = 15,6 Hz).

Ejemplo de Referencia 131

N-metil-1-fenil-N-[(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]metanamina

N-metilbencilamina (766 mg, 3,16 mmol) y carbonato de potasio (1,09 g, 7,90 mmol) se agregaron a una solución de DMA (5 ml) que contenía 2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (1,00 g, 3,16 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 126, y la mezcla se agitó a reflujo durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregaron a la misma agua y acetato de etilo para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 99:1-93:7) para dar 730 mg del compuesto del título (rendimiento: 75%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,44 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,59 (1H, d, J = 13,8 Hz), 2,63 (1H, d, J = 13,8 Hz), 2,75 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,07

(1H, d, J = 15,3 Hz), 3,54 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,68 (1H, d, J = 13,5 Hz), 6,47 (1H, s), 7,17-7,33 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 132

N-bencil-1-(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)-N-metilmetanamina

380 mg del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de

N-metil-1-fenil-N-[(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]metanamina (730 mg, 2,36 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 131 (rendimiento: 41%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,42 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,58 (1H, d, J = 13,8 Hz), 2,63 (1H, d, J = 13,8 Hz), 2,80 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,17 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,56 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,63 (1H, d, J = 13,5 Hz), 7,17-7,33 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 133

5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

2,01 g del compuesto del título se obtuvieron en la misma

forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de 2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (2,00 g, 6,33 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 126 (rendimiento: 80%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,66 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,02 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,27 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,42 (2H, s).

Ejemplo de Referencia 134

5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2-[(metilsulfanil)metil]-2,3-dihidro-1-benzofurano

Tiometóxido de sodio (213 mg, 3,03 mmol) se agregó a una solución de DMA (3 ml) que contenía 5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (270 mg, 0,683 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 133, y la mezcla se agitó a 140°C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregaron a la misma agua y acetato de etilo para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0-90:10) para dar 130 mg del compuesto del título (rendimiento: 68%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,53 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,79 (1H, d, J = 13,8 Hz), 2,83 (1H, d, J = 13,8 Hz), 2,94 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,26 (1H, d, J = 15,6 Hz).

Ejemplo de Referencia 135

N,N-dibencil-1-(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanamina

330 mg del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 131 por el uso de

5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (2,00 g, 6,33 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 133 y dibencilamina (750 mg, 3,81 mmol) (rendimiento: 56%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,66 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,02 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,27 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,42 (2H, s).

Ejemplo de Referencia 136

4-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]morfolina

220 mg del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 131 por el uso de

5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (270 mg, 0,683 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 133 y morfolina (298 mg, 3,42 mmol) (rendimiento: 91%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,42 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,46-2,69 (6H, m), 2,84 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,19 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,59-3,72 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 137

1-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]piperidina

Piperidina (323 mg, 3,80 mmol) y carbonato de potasio (525 mg, 3,80 mmol) se agregaron a una solución de DMA (3 ml) que contenía

5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (300 mg, 0,759 mmol) sintetizada en el Ejemplo de

Referencia 133, y la mezcla se agitó bajo irradiación de microondas a 150°C durante 10 minutos. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregaron a la misma agua y acetato de etilo para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-85:15) para dar 170 mg del compuesto del título (rendimiento: 64%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,31-1,44 (5H, m), 1,45-1,56 (4H, m), 2,12 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,39-2,61 (6H, m), 2,82 (1H, d, J = 15,0 Hz), 3,17 (1H, d, J = 15,0 Hz).

Ejemplo de Referencia 138

1,1-dióxido de 4-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]tiomorfolina

180 mg del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 131 por el uso de

5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-be

nzofurano (500 mg, 1,27 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 133 y 1,1-dióxidotiomorfolina (516 mg, 3,82 mmol) (rendimiento: 35%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,43 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,69 (1H, d, J = 14,4 Hz), 2,74 (1H, d, J = 14,4 Hz), 2,82-3,30 (10H, m).

Ejemplo de Referencia 139

1-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-1H-pirazol

Hidruro de sodio 60% (91 mg, 2,27 mmol) se agregó a una solución de DMF (2 ml) que contenía pirazol (155 mg, 2,27 mmol) bajo condición de enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos. Luego, se agregó a la misma una solución de DMF (1,5 ml) que contenía 5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (300 mg, 0,759 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 133, y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas y a 120°C durante 2 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se distribuyó por el uso de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salina fisiológica

saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-85:15) para dar 185 mg del compuesto del título (rendimiento: 71%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,40 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,92 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,20 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,34 (2H, s), 6,20-6,24 (1H, m), 7,45-7,49 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 140

1-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-2-metil-1H-imidazol

120 mg del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 139 por el uso de

5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (300 mg, 0,759 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 133 y 2-metilimidazol (186 mg, 2,27 mmol) (rendimiento: 45%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,40 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,98 (1H, d, J = 16,2Hz), 3,04

(1H, d, J = 16,2 Hz), 3,96 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,07 (1H, d, J = 14,7 Hz), 6,89-6,95 (2H, s).

Ejemplo de Referencia 141

8-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano

1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (725 mg, 5,06 mmol) y carbonato de potasio (699 mg, 5,06 mmol) se agregaron a una solución de DMA (3 ml) que contenía 5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (400 mg, 1,01 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 133, y la mezcla se agitó bajo irradiación de microondas a 200°C durante 10 minutos. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregaron a la misma agua y acetato de etilo para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-80:20) para dar 310 mg del compuesto del título (rendimiento: 75%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,42 (3H, s), 1,63-1,73 (4H, m), 2,12

(3H, s), 2,26 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,53-2,77 (6H, m), 2,83 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,17 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,93 (4H, s).

Ejemplo de Referencia 142

1-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]pirrolidina

270 mg del compuesto del título se obtuvieron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 141 por el uso de

5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (400 mg, 1,01 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 133 y pirrolidina (359 mg, 5,05 mmol) (rendimiento: 79%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,45 (3H, s), 1,67-1,80 (4H, m), 2,15 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,46-2,74 (6H, m), 2,85 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,24 (1H, d, J = 15,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 143

N-bencil-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

13,3 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma

forma descripta para el Ejemplo de Referencia 19 por el uso de 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (26,9 g, 0,10 mol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 4 y bencilamina (21,8 ml, 0,20 mol) (rendimiento: 45%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,12 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,88 (1H, brs), 2,93 (2H, s), 3,93 (2H, s), 7,25-7,47 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 144

2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

9,0 g del compuesto del título se sintetizaron en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 20 por el uso de

N-bencil-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (13,0 g, 44,1 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 143 (rendimiento: 100%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,44 (6H, s), 2,00-2,11 (6H, m), 2,12 (3H, s), 2,93 (2H, s), 3,22 (2H, brs).

Ejemplo de Referencia 145

2,2'-[(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)imino]dietanol

2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (6,15 g, 30,0 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 144 se disolvió en 2-cloroetanol (40,5 ml). N-etildiisopropilamina (15,6 ml, 90 mmol) e yoduro de potasio (4,98 g, 30,0 mmol) se agregaron a la misma, y la mezcla se agitó a 120°C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió y luego se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salina fisiológica saturada. La capa orgánica se secó por el uso de sulfato de sodio, y luego, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 30:70) para dar 6,94 g del compuesto del título (rendimiento: 79%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,14-3,27 (4H, m), 3,46-3,63 (4H, m), 3,86 (2H, brs).

Ejemplo de Referencia 146

N,N-bis(2-cloroetil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Cloruro de metansulfonilo (6,4 ml, 81,9 mmol) se agregó lentamente a una solución de piridine (60 ml) que contenía

2,2'-[(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)imino]dietanol (6,0 g, 20,5 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 145 bajo condición de enfriamiento con hielo. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Una solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio se agregó a la solución de reacción, y luego, se llevó a cabo la extracción por el uso de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 3N, solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio y salina fisiológica saturada, y se secó por el uso de sulfato de sodio. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 9:1) para dar 5,1 g del compuesto del título como un producto oleaginoso (rendimiento: 81%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,48 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,33-3,55 (8H, m).

Ejemplo de Referencia 147

Clorhidrato de 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

El licor madre luego de la cristalización obtenido en el

Ejemplo de Referencia 61 se concentró, y el residuo se trató con solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 2N para dar 2,52 g del compuesto del título como un polvo amorfo (rendimiento: 62,3%).

RMN-1H (DMSO-d6): δ1,36 (6 H, s), 2,10 (3 H, s), 2,11 (3 H, s), 2,86 (2 H, s), 3,02 - 3,27 (8 H, m), 9,14 (2 H, brs).

Ejemplo de Referencia 148

N-bencil-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

28,6 g del compuesto del título se obtuvieron como un sólido amorfo en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 19 por el uso de 5-bromo-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (26,0 g, 102 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 103 y bencilamina (16,4 g, 153 mmol) (rendimiento: 100%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,01 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,93 (2H, s), 3,36 (1H, s), 4,27 (2H, s), 6,31 (1H, s), 7,25-7,45 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 149

2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

19,0 g del compuesto del título se obtuvieron como un sólido amorfo en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 20 por el uso de N-bencil-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (28,6 g, 102 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 148 (rendimiento: 97%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,45 (6H, s), 2,02 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,91 (2H, s), 6,34 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 150

6-bromo-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

1,14 g del compuesto del título se obtuvieron como un sólido amorfo en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de 2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (2,00 g, 10,5 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 149 (rendimiento: 40%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,44 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,90 (2H, s), 3,58-4,00 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 151

2,2'-[(6-bromo-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)imino]dietanol

970 mg del compuesto del título se obtuvieron como un sólido amorfo en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 145 por el uso de 6-bromo-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (1,14 g, 4,22 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 150 (rendimiento: 64%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (6H, s), 2,22 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,88 (2H, s), 3,01 (2H, s), 3,15-3,38 (4H, m), 3,55-3,70 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 152

6-bromo-N,N-bis(2-cloroetil)-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

492 mg del compuesto del título se obtuvieron como un producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 146 por el uso de 2,2'-[(6-bromo-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)imino]dietanol (970 mg, 2,71 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 151 (rendimiento: 46%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (6H, s), 2,21 (6H, s), 2,87 (2H,

s), 3,26-3,59 (8H, m).

Ejemplo de Referencia 153

1-cloro-2-metil-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno

3-bromo-2-metilpropeno (8,5 ml, 84,2 mmol) se agregó a una mezcla de DMF (200 ml) que contenía 3-cloro-2-metilfenol (10,0 g, 70,1 mmol) y carbonato de potasio (19,4 g, 140 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se distribuyó por el uso de acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y salina fisiológica saturada, y luego se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 10:1) para dar 13,7 g del compuesto del título como un sólido amorfo (rendimiento: 99%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,84 (3H, s), 2,31 (3H, s), 4,42 (2H, s), 4,97-5,02 (1H,m) 5,08-5,12 (1H, m), 6,72 (1H, dd, J = 0,8, 8,0 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 0,8, 8,0 Hz), 7,05 (1H, t, J = 8,0 Hz).

Ejemplo de Referencia 154

3-cloro-2-metil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol

Una solución de N,N-dietilanilina (12,1 ml) que contenía 1-cloro-2-metil-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno (3,00 mg, 15,3 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 153 se hizo reaccionar bajo irradiación de microondas a 220°C durante 20 minutos. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó en serie con ácido clorhídrico 1N, agua de bicarbonato de sodio saturado y salina fisiológica saturada. Esta se secó por el uso sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se eliminó a presión reducida. Luego, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 10:1) para dar 2,89 g del compuesto del título como un sólido amarillo (rendimiento: 96%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,72 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,34 (2H, s), 4,89-4,93 (1H, m), 4,95-4,99 (1H, m), 5,42 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 155

2,2,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

7,89 g del compuesto del título se obtuvieron como un producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 3 por el uso de

3-cloro-2-metil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol (10,0 g, 50,8 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 154 (rendimiento: 79%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,21 (3H, s), 2,97 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,87 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Ejemplo de Referencia 156

2,2,7-trimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano

Fosfato de tripotasio (28,1 g, 132 mmol) se agregó a una solución de tolueno (200 ml) que contenía 2,2,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (10,0 g, 5,08 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 155, dicloruro de bis(trifenilfosfina)níquel (II) (0,998 g, 1,53 mmol), trifenilfosfina (0,800 g, 3,05 mmol) y borato de 4-metilfenilo (8,99 g, 66,1 mmol), y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró por el uso de Celite. Se agregó agua al filtrado obtenido, y se sometió a extracción por el uso de acetato de etilo. El extracto se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se eliminó a presión reducida. Luego, el residuo obtenido se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 20:1) para dar 12,1 g del compuesto del título as a brown solid (rendimiento: 94%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,51 (6H, s), 2,11 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,06 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,00 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,19-7,23 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 157

5-bromo-2,2,7-trimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano

8,25 g del compuesto del título se obtuvieron como un producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de 2,2,7-trimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (10,0 g, 30,9 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 156 y N-bromosuccinimida (10,6 g, 59, 4 mmol) (rendimiento: 63%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,50 (6H, s), 1,92 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,05 (2H, s), 7,06 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,23-7,26 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 158

2-[(benciloxi)metil]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

740 mg del compuesto del título se obtuvieron como un producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 124 por el uso de (2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol (730 mg, 3,54 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 122 y bromuro de bencilo (908 mg, 5,31 mmol) (rendimiento: 71%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,49 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,79 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,12 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,50 (1H, d, J = 9,9 Hz), 3,53 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,57 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,63 (1H, d, J = 12,3 Hz), 6,48 (1H, s), 7,21-7,39 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 159

2-[(benciloxi)metil]-5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

520 mg del compuesto del título se obtuvieron como un producto oleaginoso en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de 2-[(benciloxi)metil]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-ben

zofurano (740 mg, 2,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 158 y N-bromosuccinimida (488 mg, 2,75 mmol) (rendimiento: 55%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,86 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,21 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,51 (2H, s), 4,57 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,62 (1H, d, J = 12,3 Hz), 7,23-7,40 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 160

4-bromo-2,3,5-trimetilfenol

15,1 g del compuesto del título se obtuvieron como un sólido blanco en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 4 por el uso de 2,3,5-trimetilfenol (10,0 g, 73,4 mmol) y N-bromosuccinimida (13,7 g, 77,1 mmol) (rendimiento: 96%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ2,20 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,39 (3H, s), 4,62 (1H, s), 6,58 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 161

2-bromo-1,3,4-trimetil-5-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi] benceno

18,3 g del compuesto del título se obtuvieron como un

sólido amorfo en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 1 por el uso de 4-bromo-2,3,5-trimetilfenol (15,1 g, 70,2 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 160 y 3-cloro-2-metilpropeno (10,3 ml, 105 mmol) (rendimiento: 97%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,84 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,40 (3H, s), 4,38 (2H, s), 4,93-5,02 (1H, m), 5,07-5,15 (1H, m), 6,62 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 162

4-bromo-2,3,5-trimetil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol

1,81 g del compuesto del título se obtuvieron como un sólido amorfo en la misma forma descripta para el Ejemplo de Referencia 2 por el uso de 2-bromo-1,3,4-trimetil-5-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno (5,00 g, 18,6 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 161 (rendimiento: 36%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,79 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,42 (2H, s), 4,61-4,67 (1H, m), 4,84-4,90 (1H, m), 4,98 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 163

5-bromo-2-[(metoximetoxi)metil]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Etildiisopropilamina (1,26 g, 9,74 mmol) y clorometilmetiléter (627 mg, 7,79 mmol) se agregaron en serie a una solución de THF (15 ml) que contenía (5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol (1,85 g, 6,49 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 123 bajo condición de enfriamiento con hielo, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. También se agregaron en serie etildiisopropilamina (1,26 g, 9,74 mmol) y clorometilmetiléter (523 mg, 6,49 mmol) a la solución de reacción bajo condición de enfriamiento con hielo, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La solución de reacción se vertió en agua de bicarbonato de sodio saturado, y el THF se eliminó a presión reducida, seguido por extracción por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con salina fisiológica saturada y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. Luego, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 96:4 - 80:20) para dar 1,62 g del compuesto del título como un producto oleaginoso

(rendimiento: 76%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,87 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,20 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,56 (3H, s), 3,59 (2H, s), 4,64 (1H, d, J = 6,3 Hz), 4,67 (1H, d, J = 6,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 164

Clorhidrato de 7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Una solución de agua (100 ml) que contenía nitrito de sodio (61,8 g, 895 mmol) se agregó gota a gota a una suspensión de ácido clorhídrico 6N (1,74 L) que contenía p-nitroanilino (129 g, 933 mmol) bajo condición de enfriamiento con hielo, con la temperatura interna manteniéndose a 10°C o menos. La solución de reacción se agitó bajo condición de enfriamiento con hielo durante 1 hora, y luego, una solución de ácido acético (1,74 L) que contenía 7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (bruto, calculado en 746 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 93 se agregó gota a gota a la misma. La mezcla obtenida se agitó a 45°C durante 4 horas. Una vez enfriada

a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con solución acuosa de ácido acético 50% (500 ml), agua (500 ml) y metanol frío (500 ml) para dar 1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-(4-nitrofenil)diazeno como un cristal húmedo. Hidrosulfito de sodio (519 g, 2,98 mol) se agregó a una suspensión de metanol (1,74 L)/agua (580 ml) que contenía el cristal húmedo obtenido (calculado en 746 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, el precipitado se filtró. Salina fisiológica saturada se agregó al filtrado, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo (1,5 L, 1 L). La capa orgánica se lavó con salina fisiológica saturada (1 L) y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 85:15-70:30). El producto bruto obtenido se disolvió en acetato de etilo (1,74 L), y ácido clorhídrico/acetato de etilo 4N (100 ml) se agregó a la misma para conversión en una sal de clorhidrato. El sólido blanco obtenido se recolectó por filtración, y se lavó con acetato de etilo para dar 87,7 g del compuesto del título como un sólido

blanco (rendimiento: 46%).

RMN-1H (DMSO-d_6): δ 1,43 (6H, s), 2,18 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,96 (2H, s), 3,72 (3H, s), 9,66 (3H, brs).

Ejemplo 1

1-(2,4-Dimetoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

A la solución de mezcla de tolueno (10 ml) de 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (400 mg, 1,49 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 4, se agregaron 1-(2,4-dimetoxifenil)piperazina (495 mg, 2,23 mmol), acetato de paladio (17 mg, 0,0745 mmol) y BINAP (139 mg, 0,224 mmol), t-butóxido de sodio (286 mg, 2,98 mmol) y se agitó durante 15 horas a reflujo. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se agregó agua a la solución de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-85:15) y se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para obtener el compuesto del título 340 mg (rendimiento 56%). El punto de fusión fue

de 154 a 156°C.

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,09 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,91 (2H, s), 2,97-3,14 (4H, m), 3,15-3,36 (4H, m), 3,79 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,44 (1H, dd, J = 2,7, 8,7 Hz), 6,50 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo 2

1-[2,2-Dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-4-(4-metoxifenil)piperazina

Por el uso de 5-bromo-2,2-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (250 mg, 0,788 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 9 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (455 mg, 2,36 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para sintetizar el compuesto del título 55 mg (rendimiento 16%). El punto de fusión fue de 187 a 190°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,50 (6H, s), 2,35 (3H, s), 2,86-3,00 (8H, m), 3,04 (2H, s), 3,76 (3H, s), 6,68 (1H, s), 6,78-6,91 (4H, m), 6,94 (1H, s), 7,12-7,19 (2H, m), 7,48-7,54 (2H, m).

Ejemplo 3

1-(2,2-Dimetil-6-piridin-3-il-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

Por el uso de 3-(5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)piridina (160 mg, 0,526 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 11 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (303 mg, 1,58 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para sintetizar el compuesto del título 100 mg (rendimiento 46%). El punto de fusión fue de 177 a 180°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,50 (6H, s), 2,35 (3H, s), 2,86-3,00 (8H, m), 3,04 (2H, s), 3,76 (3H, s), 6,68 (1H, s), 6,78-6,91 (4H, m), 6,94 (1H, s), 7,12-7,19 (2H, m), 7,48-7,54 (2H, m).

Ejemplo 4

1-(4-Metoxifenil)-4-(2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 5-bromo-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (300 mg, 1,18 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 15 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (678 mg, 3,53 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para

obtener el compuesto del título 250 mg (rendimiento 58%). El punto de fusión fue de 180 a 182°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,13 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,90-3,35 (10H, m), 3,78 (3H, s), 6,78-6,90 (3H, m), 6,91-7,00 (2H, m).

Ejemplo 5

4-{5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il}-N,N-dimetilanilina

A la suspensión THF (15 ml) de hidruro de litio aluminio (342 mg, 9,00 mmol), cloruro de aluminio (1,20 g, 9,00 mmol) se agregó bajo enfriamiento con hielo, y luego la mezcla se agitó durante 10 minutos y se agregó con la solución THF (25 ml) de 4-[4-(dimetilamino)fenil]-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,50 g, 3,00 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 31, seguido por más agitación durante 2,5 horas a reflujo. Una vez enfriada la solución de mezcla sobre hielo, se agregó agua gota a gota a la misma y también se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 N. La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Los residuos no disueltos se

eliminaron por filtración. El filtrado se extrajo con la mezcla solvente de acetato de etilo-éter (1:1). Luego del lavado con la salmuera saturada, la solución de extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 96:4-85:15) y se cristalizó a partir de acetato de etilo y hexano para obtener el compuesto del título 1,01 g (rendimiento 69%). El punto de fusión fue de 177 a 179°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,41 (6H, s), 2,16 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,68-2,90 (6H, m), 2,91-3,10 (10H, m), 3,75 (3H, s), 6,68-6,88 (6H, m), 7,03-7,13 (2H, m).

Ejemplo 6

1-(4-Furan-3-il-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

Por el uso de 4-furan-3-il-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (460 mg, 1,03 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 33, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para obtener

el compuesto del título 250 mg (rendimiento 56%). El punto de fusión fue de 192 a 195°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,41 (6H, s), 2,26 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,83-3,05 (6H, m), 3,09-3,21 (2H, m), 3,77 (3H, s), 6,46 (1H, dd, J = 0,9, 1,8 Hz), 6,78-6,92 (4H, m), 7,44 (1H, dd, J = 0,9, 1,5 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 1,5, 1,8 Hz).

Ejemplo 7

1-(4-Ciclopropil-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

Por el uso de 4-ciclopropil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (80,0 mg, 0,190 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 26, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para sintetizar el compuesto del título 49,6 mg (rendimiento 64%). El punto de fusión fue de 121 a 122°C (hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ0,60-0,70 (2H, m), 0,84-0,94 (2H, m), 1,44 (6H, s), 1,83-1,98 (1H, m), 2,09 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,03 (2H, s), 3,06-3,31 (6H, m), 3,38-3,53 (2H, m), 3,78 (3H, s), 6,86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo 8

1-(4-Etenil-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

Por el uso de 4-etenil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (70,0 mg, 0,172 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 23, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para sintetizar el compuesto del título 49,4 mg (rendimiento 73%). El punto de fusión fue de 135 a 136°C (hexano)..

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,12 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,06 (2H, s), 3,11-3,18 (4H, m), 3,21-3,30 (4H, m), 3,78 (3H, s), 5,24-5,37 (2H, m), 6,86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,05-7,17 (1H, m).

Ejemplo 9

1-(4-Etil-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

Por el uso de 4-etil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (72,1 mg, 0,176 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 24, la reacción se

llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para sintetizar el compuesto del título 34,4 mg (rendimiento 50%). El punto de fusión fue de 150 a 151°C (metanol-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,11 (3H, t, J = 7,8 Hz), 1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,61 (2H, q, J = 7,8 Hz), 2,95 (2H, s), 3,00-3,17 (4H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 3,34-3,45 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo 10

1-(4-Metoxifenil)-4-[2,2,6,7-tetrametil-4-(1-metiletenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

Por el uso de 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-4-(1-metiletenil)-1-benzofuran-3(2H)-ona (60,0 mg, 0,142 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 28, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para sintetizar el compuesto del título 20,0 mg (rendimiento 35%). El punto de fusión fue de 174 a 175°C (metanol-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,45 (6H, s), 2,03 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,88 (2H, s), 3,05-3,12 (4H, m), 3,19-3,26 (4H, m), 3,78 (3H, s), 4,77 (1H, s), 5,13 (1H, s), 6,85 (2H,

d, J = 9,0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo 11

1-(4-Metoxifenil)-4-[2,2,6,7-tetrametil-4-(1-metileti l)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

Por el uso de 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-4-(1-metiletil)-1-benzofuran-3(2H)-ona (60,0 mg, 0,142 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 29, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para sintetizar el compuesto del título 27,0 mg (rendimiento 47%). El punto de fusión fue de 192 a 194°C (hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,22 (6H, d, J = 5,7 Hz), 1,45 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,04-3,25 (8H, m), 3,26-3,40 (2H, m), 3,58-3,76 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo 12

1-(4-Metilfenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 2,2,4,6,7-pentametil-5-[4-(4-metilfenil)piperazin-1-il]-1

-benzofuran-3(2H)-ona (870 mg, 2,29 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 37, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para sintetizar el compuesto del título 100 mg (rendimiento 12%). El punto de fusión fue de 152 a 155°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,11-3,34 (8H, m), 6,86-6,95 (2H, m), 7,04-7,13 (2H, m).

Ejemplo 13

2-(4-Metoxifenil)-1-metil-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 5-[3-(4-metoxifenil)-4-metilpiperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (200 mg, 0,490 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 36, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título 184 mg (rendimiento 94%) como una mezcla diastereomérica (3:2).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,36-1,51 (6H, m), 2,02 (1,2H, s), 2,05-2,19 (7,8H, m), 2,22 (1,2H, s), 2,31 (1,8H, s), 2,43-2,59 (1H, m), 2,71-3,00 (5H, m), 3,04-3,17 (1H, m), 3,24-3,37 (1H,

m), 3,53-3,67 (1H, m), 3,79 (3H, s), 6,77-6,91 (2H, m), 7,19-7,38 (2H, m).

Ejemplo 14

2-(3,4-Dimetoxifenil)-1-metil-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 5-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4-metilpiperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (215 mg, 0,490 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 39, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título 195 mg (rendimiento 92%) como una mezcla diastereomérica (3:2).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,38-1,50 (6H, m), 2,02 (1,2H, s), 2,06-2,18 (7,8H, m), 2,23 (1,2H, s), 2,31 (1,8H, s), 2,45-2,59 (1H, m), 2,72-3,01 (5H, m), 3,03-3,13 (1H, m), 3,25-3,37 (1H, m), 3,51-3,68 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 6,85-6,96 (2H, m).

Ejemplo 15

2-(4-Metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)morfolina

Por el uso de 5-[2-(4-metoxifenil)morfolin-4-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (150 mg, 0,380 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 40, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título 137 mg (rendimiento 93%) como una mezcla diastereomérica (3:2).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,36-1,51 (6H, m), 2,04 (1,2H, s), 2,07-2,21 (4,8H, m), 2,25 (1,8H, s), 2,34 (1,8H, s), 2,67-2,81 (1H, m), 2,82-2,98 (3H, m), 3,23-3,37 (1H, m), 3,42-3,59 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,87-4,12 (2H, m), 4,55-4,66 (1H, m), 6,79-6,96 (2H, m), 7,28-7,35 (2H, m).

Ejemplo 16

2-Bencil-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)morfolina

Por el uso de 5-(2-bencilmorfolin-4-il)-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (150 mg, 0,395 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 41, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título 97,1 mg (rendimiento 67%) como una mezcla diastereomérica (3:2).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,39-1,48 (6H, m), 2,01-2,07 (3H, m), 2,09 (1,8H, s), 2,14-2,21 (4,2H, m), 2,59-2,77 (3H, m), 2,82-2,99 (3H, m), 3,06-3,18 (1H, m), 3,34-3,53 (1H, m), 3,72-3,98 (3H, m), 7,15-7,31 (5H, m).

Ejemplo 17

1-(4-Metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (2,00 g, 5,07 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 42, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para sintetizar el compuesto del título 1,60 g (rendimiento 83%).

Esto es, a la suspensión THF (20 ml) de hidruro de litio aluminio (577 mg, 15,2 mmol), cloruro de aluminio (2,03 g, 15,2 mmol) se agregó bajo enfriamiento con hielo, y luego la mezcla se agitó durante 10 minutos y se agregó con la solución THF (25 ml) de 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (2,00 g, 5,07 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo. Luego del enfriamiento de

la solución de reacción con hielo, se agregaron en serie a a la misma agua y solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 N. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y luego se llevó a cabo la extracción por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con salina fisiológica saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 90:10-75:25) y se cristalizó a partir de acetato de etilo y hexano para obtener el compuesto del título 1,60 g como un cristal incoloro (rendimiento 83%). El punto de fusión fue de 152 a 155°C.

Además, también se llevó a cabo la síntesis de acuerdo con el método descripto a continuación por el uso de 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (344,1 g, 1,28 mol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 4 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (164 g, 853 mmol). Es decir, se agregaron 1-(4-metoxifenil)piperazina (51,5 g, 268 mmol), acetato de paladio (3,01 g, 13,4 mmol), BINAP (12,5 g, 20,1 mmol) y ter-butóxido de sodio (38,6 g, 402 mmol) a una solución de tolueno (775 ml) que contenía 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

(108 g, 402 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 7 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se agregó agua (775 ml) a la solución de reacción para distribución. La capa orgánica se lavó con salina fisiológica saturada (515 ml) y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, y luego, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 98:2) y luego por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0-94:6) para dar un producto purificado en bruto del compuesto del título como un sólido amarillo (68,0 g). En forma similar, un producto purificado en bruto del compuesto del título (136,6 g) se obtuvo en la misma forma descripta a partir de 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (213 g, 791 mmol) y 1-(4-metoxifenil)piperazina (101,5 g, 528 mmol). Los productos purificados en bruto obtenidos se unieron y suspendieron en etanol (2,3 L). Esta suspensión se agitó a 65°C durante 30 minutos. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se agitó en forma adicional durante 1 hora, y se recolectaron cristales por filtración para dar un cristal

bruto del compuesto del título (181 g). En forma similar, un cristal bruto del compuesto del título se obtuvo en la misma forma descripta a partir de 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (23,1 g, 85,8 mmol) y 1-(4-metoxifenil)piperazina (11,0 g, 57,2 mmol). Los cristales brutos obtenidos se unieron y se recristalizaron a partir de acetona (2,82 L)/agua (940 ml) para dar 176 g del compuesto del título como un cristal incoloro (rendimiento: 54%). El punto de fusión fue de 152 a 155°C.

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,06-3,34 (8H, m), 3,78 (3H, s), 6,81-6,90 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 18

1-(4-Metoxifenil)-4-(4,6,7-trimetil-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-spiro[1-benzofuran-2,4'-piran]-5-il)piperazina

Por el uso de 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-4,6,7-trimetil-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-spiro[1-benzofuran-2,4'-piran]-3-ona (125 mg, 0,286 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 47, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para sintetizar el compuesto del título 60 mg

(rendimiento 50%). El punto de fusión fue de 153 a 155°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,74-1,97 (4H, m), 2,11 (3H, m), 2,21 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,92 (2H, s), 3,07-3,33 (8H, m), 3,71-3,82 (5H, m), 3,88-3,99 (2H, m), 6,82-6,90 (2H, m), 6,92-7,00 (2H, m).

Ejemplo 19

1-(4-Metoxifenil)-4-(4,6,7-trimetil-3H-spiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-5-il)piperazina

Por el uso de 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-4,6,7-trimetil-3H-spiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-3-ona (180 mg, 0,428 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 49, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título 120 mg (rendimiento 69%). El punto de fusión fue de 137 a 139°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,62-1,80 (4H, m), 1,81-1,96 (2H, m), 2,01-2,13 (5H, m), 2,20 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,06 (2H, s), 3,07-3,34 (8H, m), 3,78 (3H, s), 6,82-6,90 (2H, m), 6,92-7,00 (2H, m).

Ejemplo 20

1-(4-Metoxifenil)-4-[2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

Por el uso de 5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (4,02 g, 15,8 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 53 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (6,08 g, 31,6 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título 2,25 g (rendimiento 39%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,10 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,71 (1H, dd, J = 15,1, 7,6 Hz), 3,09-3,33 (9H, m), 3,78(3H, s), 4,82-4,95 (1H, m), 6,83-6,89 (2H, m), 6,93-7,00 (2H, m).

Ejemplo 21

1-(4-Metoxifenil)-4-[(2R)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

A la solución tolueno (10 ml) de (2R)-5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (800 mg, 3,14 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 54, se agregaron 1-(4-metoxifenil)piperazina (1,81 g, 9,41 mmol),

acetato de paladio (35 mg, 0,157 mmol), BINAP (293 mg, 0,471 mmol) y ter-butóxido de sodio (602 mg, 6,27 mmol) y se irradiaron con microondas. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 160°C. A la solución de mezcla, se agregó agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución de extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 85:15). Los sólidos resultantes se recristalizaron a partir de hexano-acetato de etilo para obtener el compuesto del título 354 mg (rendimiento 31%). El punto de fusión fue de 127 a 128°C (hexano-acetato de etilo). $[\alpha]_D^{20}$ = +13,1° (c = 0,51, cloroformo).

Ejemplo 22

1-(4-Metoxifenil)-4-[(2S)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

Por el uso de (2S)-5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (800 mg, 3,14 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 54 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (1,81 g, 9,41 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo

21 para sintetizar el compuesto del título 652 mg (rendimiento 57%). El punto de fusión fue de 127 a 128°C (hexano-acetato de etilo). $[\alpha]_D^{20}$ = -13,6° (c = 0,51, cloroformo).

Ejemplo 23

1-(4-Metoxi-3-metilfenil)-4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

A la solución tolueno (3,1 ml) de 1-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (400 mg, 1,54 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 56, se agregaron 4-bromo-1-metoxi-2-metilbenceno (464 mg, 2,31 mmol), acetato de paladio (17 mg, 0,077 mmol), BINAP (143 mg, 0,231 mmol) y ter-butóxido de sodio (296 mg, 3,08 mmol) y se irradiaron con microondas. La mezcla se hizo reaccionar durante 15 minutos a 150°C. A la solución de mezcla, se agregó agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución de extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 85:15). El sólido resultante se recristalizó a partir de etanol para obtener el compuesto del

título 114 mg (rendimiento 19%). El punto de fusión fue de 141 a 142°C (etanol).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,10 (3H, s), 2,22 (6H, s), 2,24 (3H, s), 2,71 (1H, dd, J = 15,1, 7,9 Hz), 3,07-3,33 (9H, m), 3,80 (3H, s), 4,82-4,95 (1H, m), 6,75-6,89 (3H, m).

Ejemplo 24

1-(4-Fluorofenil)-4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (400 mg, 1,54 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 56 y 1-fluoro-4-yodobenceno (1,54 g, 6,92 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para sintetizar el compuesto del título 119 mg (rendimiento 16%). El punto de fusión fue de 137 a 138°C (etanol).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,10 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,71 (1H, dd, J = 15,4, 7,9 Hz), 3,08-3,35 (9H, m), 4,82-4,95 (1H, m), 6,89-7,05 (4H, m)

Ejemplo 25

1-(4-Metilfenil)-4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (700 mg, 2,69 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 56 y 4-yodotolueno (1,76 g, 8,08 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para sintetizar el compuesto del título 310 mg (rendimiento 33%). El punto de fusión fue de 150 a 151°C (etanol).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,10 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,71 (1H, dd, J = 15,1, 7,9 Hz), 3,09-3,35 (9H, m), 4,82-4,95 (1H, m), 6,88-6,95 (2H, m), 7,07-7,13 (2H, m).

Ejemplo 26

1-(4-Bromofenil)-4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (2,60 g, 10,0 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 56 y 1,4-dibromobenceno (7,08 g, 30 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo

23 para sintetizar el compuesto del título 2,3 g (rendimiento 55%). El punto de fusión fue de 202 a 204°C (hexano-acetato de etilo).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,10 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,71 (1H, dd, J = 15,3, 7,7 Hz), 3,10-3,36 (9H, m), 4,80-4,96 (1H, m), 6,77-6,92 (2H, m), 7,29-7,41 (2H, m).

Ejemplo 27

1-[4-(Metilsulfanil)fenil]-4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (130 mg, 0,50 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 56 y 4-bromotioanisol (203 mg, 1,0 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título 78 mg (rendimiento 41%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,10 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,70 (1H, dd, J = 15,3, 7,8 Hz), 3,14-3,33 (9H, m), 4,82-4,95 (1H, m), 6,89-6,96 (2H, m), 7,23-7,30 (2H, m).

Ejemplo 28

1-[4-(Metilsulfonil)fenil]-4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

A la mezcla de una solución de acetato de etilo-DMF (1:1, 2,0 ml) de 1-[4-(metilsulfanil)fenil]-4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (60 mg, 0,157 mmol) sintetizada en el Ejemplo 27, ácido m-cloroperbenzoico (70%, 85 mg) se agregó bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 1 hora. La solución de mezcla se diluyó con acetato de etilo, y luego se lavó con solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio, solución acuosa de tiosulfato de sodio, y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se cristalizó a partir de etanol para obtener el compuesto del título 24 mg (rendimiento 37%). El punto de fusión fue de 228 a 233°C (etanol).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,10 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,71 (1H, dd, J = 15,1, 7,9 Hz), 3,02 (3H, s), 3,15-3,55 (9H, m), 4,83-4,95 (1H, m), 6,95-7,02

(2H, m), 7,75-7,82 (2H, m).

Ejemplo 29

4-[4-(2,4,6,7-Tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]benzonitrilo

Por el uso de 1-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (130 mg, 0,50 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 56 y 4-bromobenzonitrilo (182 mg, 1,0 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título 71 mg (rendimiento 39%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,10 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,70 (1H, dd, J = 15,3, 7,7 Hz), 3,11-3,52 (9H, m), 4,81-4,96 (1H, m), 6,86-6,96 (2H, m), 7,46-7,56 (2H, m).

Ejemplo 30

4-[4-(2,4,6,7-Tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]benzamida

La mezcla de 4-[4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)pi

perazin-1-il]benzonitrilo (70 mg, 0,194 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 29 e hidróxido de potasio (33 mg, 0,582 mmol) se agitó en ter-butanol (2,0 ml) a 80°C durante 20 horas. Luego de la adición de agua, los sólidos obtenidos se filtraron y lavaron con etanol para obtener el compuesto del título 35 mg (rendimiento 48%). El punto de fusión fue de 240 a 245°C (etanol).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,10 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,71 (1H, dd, J = 15,1, 7,9 Hz), 3,12-3,50 (9H, m), 4,81-4,96 (1H, m), 5,69 (2H, br s), 6,90-6,99 (2H, m), 7,71-7,78 (2H, m).

Ejemplo 31

1-(4-Metoxi-3-metilfenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 5-[4-(4-metoxi-3-metilfenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (220 mg, 0,538 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 58, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título 80 mg (rendimiento 38%). El punto de fusión fue de 137 a 141°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,05-3,34 (8H, m), 3,80 (3H, s), 6,74-6,84 (2H, m), 6,85-6,89 (1H, m).

Ejemplo 32

1-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (311 mg, 1,0 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 61 y 4-bromo-2-fluoroanisol (0,194 ml, 1,5 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para sintetizar el compuesto del título 145 mg (rendimiento 36%). El punto de fusión fue de 161 a 163°C (hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (6 H, s), 2,09 (3 H, s), 2,19 (3 H, s), 2,24 (3 H, s), 2,91 (2 H, s), 3,08 - 3,33 (8 H, m), 3,86 (3 H, s), 6,67 (1 H, ddd, J = 8,9, 2,8, 1,2 Hz), 6,78 (1 H, dd, J = 14,0, 2,7 Hz), 6,86 - 6,96 (1 H, m).

Ejemplo 33

1-(4-Cloro-3-metilfenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (274 mg, 1,00 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 61 y 4-bromo-1-cloro-2-metilbenceno (308 mg, 1,50 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título 60 mg (rendimiento 15%). El punto de fusión fue de 168 a 171°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,11-3,33 (8H, □), 6,75 (2H, dd, J = 3,0, 8,7 Hz), 6,85 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo 34

1-(4-Clorofenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (274 mg, 1,00 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 61 y 1-bromo-4-clorobenceno (287 mg, 1,50 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título 100 mg (rendimiento

26%). El punto de fusión fue de 226 a 229°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,11-3,33 (8H, □), 6,85-6,94 (2H, m), 7,17-7,25 (2H, m).

Ejemplo 35

1-(4-Fluoro-3-metilfenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (311 mg, 1,0 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 61 y 5-bromo-2-fluorotoluene (0,191 ml, 1,5 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para sintetizar el compuesto del título 231 mg (rendimiento 60%). El punto de fusión fue de 143 a 145°C (hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (6 H, s), 2,09 (3 H, s), 2,20 (3 H, s), 2,24 (3 H, s), 2,26 (3 H, d, J = 1,9 Hz), 2,92 (2 H, s), 3,06 - 3,35 (8 H, m), 6,71 - 6,85 (2 H, m), 6,86 - 6,96 (1 H, m).

Ejemplo 36

1-(3-Cloro-4-metilfenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de una sal de ácido 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin clorhídrico (311 mg, 1,00 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 147 y 4-bromo-2-cloro-1-metilbenceno (308 mg, 1,50 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título 213 mg (rendimiento 58%). El punto de fusión fue de 146 a 148°C (hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,11-3,33 (8H, m), 6,79 (1H, dd, J = 8,4, 2,7 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 37

1-(3,4-Dimetoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de sal de ácido 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin clorhídrico (311 mg, 1,00 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 147 y 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno (326

mg, 1,50 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para sintetizar el compuesto del título 131 mg (rendimiento 32%). El punto de fusión fue de 135 a 137°C (hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,09 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,10-3,34 (8H, m), 3,85 (3H, s), 3,89 (3H, s), 6,52 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 6,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo 38

1-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de sal de ácido 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin clorhídrico (311 mg, 1,00 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 147 y 4-bromo-1-fluoro-2-metoxibenceno (308 mg, 1,50 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para sintetizar el compuesto del título 212 mg (rendimiento 53%). El punto de fusión fue de 152 a 155°C (hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,09 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,10-3,37 (8H, m), 3,89 (3H,

s), 6,48 (1H, dt, J = 8,7, 3,3 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 7,2, 3,3 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 8,7, 7,7 Hz).

Ejemplo 39

1-(4-Etilfenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (210 mg, 0,765 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 61 y 1-bromo-4-etilbenceno (212 mg, 1,15 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para sintetizar el compuesto del título 110 mg (rendimiento 38%). El punto de fusión fue de 152 a 155°C (hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,22 (3H, t, J = 7,8 Hz), 1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,59 (2H, q, J = 7,8 Hz), 2,91 (2H, s), 3,11-3,35 (8H, m), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo 40

1-(6-Metoxipiridin-3-il)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de

1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (210 mg, 0,765 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 61 y 5-bromo-2-metoxipiridina (216 mg, 1,15 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para sintetizar el compuesto del título 109 mg (rendimiento 37%). El punto de fusión fue de 178 a 180°C (hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,09 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,05-3,35 (8H, m), 3,91 (3H, s), 6,70 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 9,0, 3,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 3,0 Hz).

Ejemplo 41

1-(4-Fluorofenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (269 mg, 0,999 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 4 y 1-(4-fluorofenil)piperazina (541 mg, 3,00 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 21 para sintetizar el compuesto del título 100 mg (rendimiento 27%). El punto de fusión fue de 175 a 177°C (hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,19 (3H,

s), 2,24 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,10-3,36 (8H, m), 6,88-7,03 (4H, m).

Ejemplo 42

1-(4-Cloro-3-metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (274 mg, 1,00 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 61 y 4-bromo-1-cloro-2-metoxibenceno (332 mg, 1,50 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título 100 mg (rendimiento 24%). El punto de fusión fue de 168 a 171°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,09 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,12-3,34 (8H, □), 3,90 (3H, s), 6,51 (1H, dd, J =2,4, 8,7 Hz), 6,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo 43

1-(3,4-Dimetilfenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (274 mg, 1,00 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 61 y 4-bromo-1,2-dimetilbenceno (278 mg, 1,50 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título 70 mg (rendimiento 18%). El punto de fusión fue de 137 a 139°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,237 (3H, s), 2,243 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,11-3,33 (8H, □), 6,75 (1H, dd, J =2,7, 8,4 Hz), 6,82 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 44

1-(2,2,4,6,7-Pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina

Por el uso de 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (311 mg, 1,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 61 y 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno (0,223 ml, 1,5 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para sintetizar el compuesto del título 221

mg (rendimiento 51%). El punto de fusión fue de 216 a 219°C (hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,44 - 1,50 (6 H, m), 2,09 (3 H, s), 2,19 (3 H, s), 2,24 (3 H, s), 2,92 (2 H, s), 3,16 - 3,34 (8 H, m), 6,91 - 6,99 (2 H, m), 7,08 - 7,16 (2 H, m).

Ejemplo 45

1-(4-Metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,4-diazepan

Por el uso de 5-[4-(4-metoxifenil)-1,4-diazepan-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona sintetizada en el Ejemplo de Referencia 64, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para sintetizar el compuesto del título 246 mg (rendimiento 100%). El punto de fusión fue de 105 a 107°C (metanol).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,44 (6H, s), 1,86-1,99 (2H, m), 2,03 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,87 (2H, s), 3,05-3,30 (2H, m),3,55-3,72 (4H, m), 3,77 (3H, s), 6,71 (2H, d, J = 9,3 Hz), 6,83 (2H, d, J = 9,3 Hz).

Ejemplo 46

1-(7-Etoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

Por el uso de 7-etoxi-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (90 mg, 0,212 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 74, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para sintetizar el compuesto del título 50 mg (rendimiento 57%). El punto de fusión fue de 151 a 153°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,48 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,89 (2H, s), 3,09-3,18 (4H, □), 3,20-3,29 (4H, m), 3,78 (3H, s), 4,03 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,82-6,90 (2H, m), 6,92-7,00 (2H, m).

Ejemplo 47

1-(4-Metoxifenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 7-metoxi-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (110 mg, 0,268 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 76, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para

sintetizar el compuesto del título 60 mg (rendimiento 56%). El punto de fusión fue de 161 a 163°C (acetato de etilo-hexano). Es decir, a la suspensión THF (2,0 ml) de hidruro de litio aluminio (31 mg, 0,804 mmol), cloruro de aluminio (107 mg, 0,804 mmol) se agregó bajo enfriamiento con hielo, y luego la mezcla se agitó durante 10 minutos y se agregó con la solución THF (3,0 ml) de 7-metoxi-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (110 mg, 0,268 mmol), seguido por más agitación durante 2 horas a reflujo. Una vez enfriada la solución de mezcla sobre hielo, se agregaron en serie agua y solución acuoasa de hidróxido de sodio 0,5N, y se llevó a cabo la extracción por el uso del solvente mezcla de acetato de etilo-dietil éter (1:1). Luego del lavado con la salmuera saturada, la solución de extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 96:4-85:15) y se cristalizó a partir de acetato de etilo y hexano para obtener el compuesto del título 60 mg (rendimiento 56%). El punto de fusión fue de 161 a 163°C. Además, también se llevó a cabo la síntesis de acuerdo con el método descripto

a continuación por el uso de clorhidrato de 7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (155,2 g, 602 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 164 y N,N-bis(2-cloroetil)-4-metoxianilina (164 g, 662 mmol). Es decir, una suspensión de NMP (1,40 L) - agua (155 ml) que contenía clorhidrato de 7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (155,2 g, 602 mmol), N,N-bis(2-cloroetil)-4-metoxianilina (164 g, 662 mmol), carbonato de potasio (250 g, 1,81 mol), e yoduro de sodio (135 g, 903 mmol) se agitó a 90°C durante 8 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se agregó agua (2,80 L) a la mezcla con la temperatura interna manteniéndose a 45 a 50°C. Una vez enfriada a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua. Los cristales húmedos obtenidos se suspendieron en etanol, y se agitó hasta el día siguiente. Una vez enfriado en un baño hielo, el sólido se recolectó por filtración y se lavó con una mezcla de etanol - agua (90-10) para dar un producto purificado en bruto del compuesto del título como un sólido (148,4 g). En forma similar, un producto purificado en bruto (165,1 g) se obtuvo en la misma forma descripta a partir de clorhidrato de

7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (165,1 g, 640 mmol), y los productos purificados en bruto se unieron y disolvieron en tolueno (2,5 L) para ser sometidos a filtración por Celite, eliminando así los insolubles. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se cristalizó a partir de acetonitrilo (3,0 L) - agua (600 ml) para obtener un cristal bruto (277,8 g). Los cristales brutos obtenidos se recristalizaron a partir de acetona (2,7 L) - agua (1,35 L) para dar 268,9 g del compuesto del título como un cristal blanco (rendimiento 55%). El punto de fusión fue de 163°C.

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,49 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,08-3,32 (8H, m), 3,78 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,82-6,90 (2H, m), 6,92-7,00 (2H, m).

Ejemplo 48

1-(4-Metoxifenil)-4-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 5-bromo-7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (542 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 83 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (768 mg, 4,0 mmol), la

reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 21 para sintetizar el compuesto del título 420 mg (rendimiento 55%). El punto de fusión fue de 109 a 111°C (etanol-agua).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,48 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,19 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,70 (1H, dd, J = 15,3, 7,7 Hz), 3,08-3,32 (9H, m), 3,78 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,88-5,02 (1H, m), 6,82-6,90 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 49

1-(7-Metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metilfenil)piperazina

Por el uso de 5-bromo-7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (542 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 83 y 1-(4-metilfenil)piperazina (704 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 21 para sintetizar el compuesto del título 306 mg (rendimiento 42%). El punto de fusión fue de 82 a 84°C (etanol-agua).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,48 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,19 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,70 (1H, dd, J = 15,1, 7,5 Hz), 3,13-3,30 (9H, m), 3,82 (3H, s), 4,88-5,02 (1H, m), 6,87-6,94 (2H, m), 7,05-7,13 (2H, m).

Ejemplo 50

1-(7-Etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

Por el uso de 5-bromo-7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (570 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 84 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (768 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 21 para sintetizar el compuesto del título 385 mg (rendimiento 48%). El punto de fusión fue de 106 a 108°C (etanol-agua).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,34 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,47 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,19 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,69 (1H, dd, J = 15,3, 7,7 Hz), 3,10-3,29 (9H, m), 3,78 (3H, s), 4,05 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,86-5,00 (1H, m), 6,82-6,89 (2H, m), 6,93-7,00 (2H, m).

Ejemplo 51

1-(4-Fluorofenil)-4-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazine

Por el uso de 5-bromo-7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

(542 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 83 y 1-(4-fluorofenil)piperazina (720 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 21 para sintetizar el compuesto del título 417 mg (rendimiento 56%). El punto de fusión fue de 114 a 116°C (etanol-agua).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,49 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,19 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,70 (1H, dd, J = 15,1, 7,5 Hz), 3,13-3,30 (9H, m), 3,82 (3H, s), 4,88-5,02 (1H, m), 6,90-7,03 (4H, m).

Ejemplo 52

1-(3-Metoxifenil)-4-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 5-bromo-7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (542 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 83 y 1-(3-metoxifenil)piperazina (768 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 21 para obtener el compuesto del título 340 mg (rendimiento 44%) como una sustancia oleaginosa.

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,48 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,18 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,70 (1H, dd, J = 15,3, 7,7 Hz), 3,15-3,32 (9H, m), 3,80 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,88-5,02 (1H, m), 6,39-6,64

(3H, m), 7,19 (1H, t, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 53

1-(7-Etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metilfenil)piperazina

Por el uso de 5-bromo-7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (570 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 84 y 1-(4-metilfenil)piperazina (704 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 21 para sintetizar el compuesto del título 327 mg (rendimiento 43%). El punto de fusión fue de 96 a 98°C (etanol-agua).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,34 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,47 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,18 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,69 (1H, dd, J = 15,1, 7,5 Hz), 3,13-3,32 (9H, m), 4,05 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,86-5,01 (1H, m), 6,87-6,94 (2H, m), 7,05-7,13 (2H, m).

Ejemplo 54

1-(7-Etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-fluorofenil)piperazina

Por el uso de

5-bromo-7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (570 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 84 y 1-(4-fluorofenil)piperazina (720 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 21 para sintetizar el compuesto del título 467 mg (rendimiento 61%). El punto de fusión fue de 136 a 138°C (etanol-agua).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,34 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,47 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,18 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,69 (1H, dd, J = 15,1, 7,5 Hz), 3,13-3,29 (9H, m), 4,05 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,87-5,00 (1H, m), 6,90-7,02 (4H, m).

Ejemplo 55

1-(4-Metoxifenil)-4-[2,4,6-trimetil-7-(1-metiletoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

Por el uso de 5-bromo-2,4,6-trimetil-7-(1-metiletoxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano (598 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 85 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (768 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 21 para sintetizar el compuesto del título 276 mg (rendimiento 34%). El punto de fusión fue de 110 a 112°C (etanol-agua).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,27 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,27 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,45 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,68 (1H, dd, J = 15,1, 7,6 Hz), 3,07-3,33 (9H, m), 3,78 (3H, s), 4,46 (1H, spt, J = 6,1 Hz), 4,85-4,98 (1H, m), 6,82-6,89 (2H, m), 6,93-7,00 (2H, m).

Ejemplo 56

1-(4-Etoxifenil)-4-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il) piperazina (552 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 88 y 1-bromo-4-etoxibenceno (804 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para sintetizar el compuesto del título 265 mg (rendimiento 33%). El punto de fusión fue de 117 a 119°C (etanol-agua).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,49 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,19 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,70 (1H, dd, J = 15,1, 7,5 Hz), 3,10-3,30 (9H, m), 3,82 (3H, s), 4,00 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,89-5,02 (1H, m), 6,82-6,89 (2H, m), 6,91-6,98 (2H, m).

Ejemplo 57

1-(4-Metoxi-3-metilfenil)-4-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il) piperazina (552 mg, 2,0 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 88 y 4-bromo-1-metoxi-2-metilbenceno (804 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para sintetizar el compuesto del título 323 mg (rendimiento 41%). El punto de fusión fue de 94 a 96°C (etanol-agua).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,48 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,70 (1H, dd, J = 15,1, 7,5 Hz), 3,08-3,32 (9H, m), 3,80 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,89-5,02 (1H, m), 6,74-6,89 (3H, m),

Ejemplo 58

1-(7-Metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina

Por el uso de 1-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il) piperazina (552 mg, 2,0 mmol) sintetizada en el Ejemplo de

Referencia 88 y 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (900 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para sintetizar el compuesto del título 463 mg (rendimiento 55%). El punto de fusión fue de 142 a 145°C (etanol-agua).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,49 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,18 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,70 (1H, dd, J = 15,3, 7,7 Hz), 3,16-3,41 (9H, m), 3,83 (3H, s), 4,89-5,03 (1H, m), 6,93-7,02 (2H, m), 7,47-7,54 (2H, m).

Ejemplo 59

1-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-4-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il) piperazina (552 mg, 2,0 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 88 y 4-bromo-2-fluoro-1-metoxibenceno (720 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para sintetizar el compuesto del título 309 mg (rendimiento 39%). El punto de fusión fue de 120 a 122°C (etanol-agua).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,48 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,18 (3H, s),

2,24 (3H, s), 2,70 (1H, dd, J = 15,1, 7,5 Hz), 3,09-3,29 (9H, m), 3,82 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,88-5,03 (1H, m), 6,64-6,70 (1H, m), 6,78 (1H, dd, J = 14,1, 2,8 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,2 Hz).

Ejemplo 60

1-(7-Etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)piperazina

Por el uso de 1-(7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (580 mg, 2,0 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 88 y 4-bromo-1-metoxi-2-metilbenceno (804 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para sintetizar el compuesto del título 375 mg (rendimiento 46%). El punto de fusión fue de 80 a 83°C (etanol-agua).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,34 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,47 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,69 (1H, dd, J = 15,1, 7,5 Hz), 3,08-3,29 (9H, m), 3,80 (3H, s), 4,05 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,86-5,00 (1H, m), 6,73-6,90 (3H, m).

Ejemplo 61

1-(4-Etoxifenil)-4-(7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (580 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 89 y 1-bromo-4-etoxibenceno (804 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para sintetizar el compuesto del título 532 mg (rendimiento 65%). El punto de fusión fue de 121 a 122°C (etanol-agua).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,34 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,47 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,19 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,69 (1H, dd, J = 15,1, 7,5 Hz), 3,08-3,30 (9H, m), 3,95-4,10 (4H, m), 4,86-5,00 (1H, m), 6,81-6,99 (4H, m).

Ejemplo 62

1-(7-Metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metilfenil)piperazina

Por el uso de 5-bromo-7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (1,80 g, 6,31 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 94 y 1-(4-metilfenil)piperazina (2,22 g, 12,6

mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para sintetizar el compuesto del título 1,32 g (rendimiento 55%). El punto de fusión fue de 150 a 152°C (hexano-acetato de etilo).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,49 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,90 (2H, s), 3,12-3,28 (8H, m), 3,81 (3H, s), 6,90 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 63

1-(4-Fluorofenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 5-bromo-7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (600 mg, 2,10 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 94 y 1-(4-fluorofenil)piperazina (757 mg, 4,20 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para sintetizar el compuesto del título 397 mg (rendimiento 49%). El punto de fusión fue de 137 a 139°C (hexano-acetato de etilo).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,49 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,94 (2H, s), 3,10-3,30 (8H, m), 3,81 (3H, s), 6,88-7,05 (4H, m).

Ejemplo 64

1-(4-Etilfenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (400 mg, 1,38 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 96 y 1-bromo-4-etilbenceno (383 mg, 2,07 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo de Referencia 59 para sintetizar el compuesto del título 133 mg (rendimiento 25%). El punto de fusión fue de 157 a 160°C (hexano-acetato de etilo).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,22 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,49 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,59 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,91 (2H, s), 3,15-3,30 (8H, m), 3,81 (3H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo 65

1-(4-Etoxifenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5

-il)piperazina (400 mg, 1,38 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 96 y 1-bromo-4-etoxibenceno (416 mg, 2,07 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo de Referencia 59 para sintetizar el compuesto del título 123 mg (rendimiento 22%). Es decir, t-butóxido de sodio (398 mg, 4,14 mmol) se agregó a una mezcla de tolueno (30 ml) que contenía 1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (400 mg, 1,38 mmol), 1-bromo-4-etoxibenceno (416 mg, 2,07 mmol), acetato de paladio (15 mg, 0,069 mmol) y BINAP (129 mg, 0,207 mmol), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón y se calentó a reflujo durante 12 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, salina fisiológica saturada se agregó a la solución de reacción, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. La capa orgánica se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 80:20). La cristalización se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo-hexano para dar 123 mg del compuesto del título como un cristal incoloro (rendimiento: 22%). El punto de fusión fue de 152 a 154°C.

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,49 (6H, s),

2,17 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,90 (2H, s), 3,06-3,30 (8H, m), 3,81 (3H, s), 4,00 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,85 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,95 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo 66

1-(7-Metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina

Por el uso de 1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (436 mg, 1,50 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 96 y 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno (542 mg, 2,25 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo de Referencia 59 para sintetizar el compuesto del título 160 mg (rendimiento 16%). El punto de fusión fue de 162 a 164°C (hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,50 (6H, s), 2,16 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,20-3,28 (8H, m), 3,81 (3H, s), 6,94 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo 67

1-[4-(Difluorometoxi)fenil]-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (436 mg, 1,50 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 96 y 1-bromo-4-(difluorometoxi)benceno (524 mg, 2,25 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo de Referencia 59 para sintetizar el compuesto del título 12,9 mg (rendimiento 1%). El punto de fusión fue de 151 a 152°C (hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,50 (6H, s), 2,16 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,17-3,28 (8H, m), 3,81 (3H, s), 6,43 (1H, s), 6,95 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,06 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo 68

1-(7-Metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina

Por el uso de 1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (436 mg, 1,50 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 96 y 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (506 mg, 2,25 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo de Referencia 59 para sintetizar el compuesto del título 389 mg (rendimiento 40%). El punto de fusión fue

de 186 a 187°C (hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,50 (6H, s), 2,16 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,16-3,43 (8H, m), 3,81 (3H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo 69

1-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (436 mg, 1,50 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 96 y 6-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxine (484 mg, 2,25 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo de Referencia 59 para sintetizar el compuesto del título 143 mg (rendimiento 15%). El punto de fusión fue de 167 a 168°C (hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,49 (6H, s), 2,16 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,90 (2H, s), 3,08-3,28 (8H, m), 3,80 (3H, s), 4,17-4,28 (4H, m), 6,49-6,57 (2H, m), 6,75-6,83 (1H, m).

Ejemplo 70

1-(7-Etoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofura

n-5-il)-4-(4-metilfenil)piperazina

Por el uso de 5-bromo-7-etoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran (500 mg, 1,67 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 98 y 1-(4-metilfenil)piperazina (589 mg, 3,34 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para sintetizar el compuesto del título 149 mg (rendimiento 23%). El punto de fusión fue de 152 a 155°C (hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,33 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,48 (6H, s), 2,16 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,89 (2H, s), 3,10-3,30 (8H, m), 4,04 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo 71

1-(7-Etoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-fluorofenil)piperazina

Por el uso de 5-bromo-7-etoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (600 mg, 2,01 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 98 y 1-(4-fluorofenil)piperazina (723 mg, 4,01 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para sintetizar el compuesto del título 327 mg (rendimiento

41%). El punto de fusión fue de 163 a 165°C (hexano-acetato de etilo).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,48 (6H, s), 2,16 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,89 (2H, s), 3,10-3,30 (8H, m), 4,05 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,85-7,05 (4H, m).

Ejemplo 72

2,2,4,6-Tetrametil-5-[4-(4-metilfenil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ol

A 1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metilfenil)piperazina (444 mg, 1,18 mmol) sintetizada en el Ejemplo 62, se agregaron ácido acético (7 ml) y solución acuosa de ácido bromhídrico 48% (7 ml), seguido por agitación a 100°C durante 12 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, una solución saturada acuosa de hidrógenocarbonato de sodio se agregó a la solución de mezcla, y luego la solución de mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución de extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo

100:0-90:10) y los sólidos resultantes se recristalizaron a partir de hexano-acetato de etilo para obtener el compuesto del título 71,0 mg (rendimiento 16%). El punto de fusión fue de 185 a 189°C.

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,48 (6H, s), 2,15 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,28 (3H, s), , 2,94 (2H, s), 3,12-3,35 (8H, m), 4,64 (1H, br s), 6,91 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo 73

2-(4-Metoxifenil)-4-(2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)morfolina

Por el uso de 5-[2-(4-metoxifenil)morfolin-4-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (200 mg, 0,524 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 99, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para sintetizar el compuesto del título 96,1 mg (rendimiento 50%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,43 (3H, s), 1,45 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,76 (1H, dd, J = 11,7, 9,9 Hz), 2,81-2,90 (2H, m), 2,90-3,04 (3H, m), 3,80 (3H, s), 3,94-4,04 (1H, m), 4,05-4,13 (1H, m), 4,66 (1H, dd, J = 10,2, 2,4 Hz), 6,76 (1H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo 74

1-(4-Metoxifenil)-4-(2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 5-bromo-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (510 mg, 2,00 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 103 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (769 mg, 4,00 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para sintetizar el compuesto del título 540 mg (rendimiento 74%). El punto de fusión fue de 174 a 175°C (hexano-acetato de etilo).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (6H, s), 2,16 (6H, s), 2,92 (2H, s), 3,05 (4H, m), 3,13-3,27 (4H, m), 3,78 (3H, s), 6,71 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo 75

2-(4-Metoxifenil)-4-(2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)morfolina

Por el uso de 5-bromo-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (510 mg, 2,00 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 103

y 2-(4-metoxifenil)morfolina (773 mg, 4,00 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para sintetizar el compuesto del título 412 mg (rendimiento 56%). El punto de fusión fue de 107 a 108°C (metanol).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,45 (3H, s), 1,47 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,72-2,81 (1H, m), 2,84-2,95 (4H, m), 2,96-3,05 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,91-4,04 (1H, m), 4,06-4,15 (1H, m),4,58-4,70 (1H, m), 6,64 (1H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo 76

1-(3-Ter-butil-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

A trifluoroácido acético (4ml), 3-ter-butil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol (400 mg, 0,883 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 104 se agregó bajo enfriamiento con hielo. Luego de agregar trietilsilano (0,6 ml, 3,76 mmol), la temperatura se elevó a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo, se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio

2M para alcalificar la capa acuosa, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego de la concentración a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa delgada en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10 : 1) y se cristalizó a partir de etanol para obtener el compuesto del título 120 mg (rendimiento 31%). El punto de fusión fue de 144 a 146°C.

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 0,94 (9H, s), 1,17 (3H, s), 1,73 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,53 (1H, s), 3,02-3,44 (8H, m), 3,79 (3H, s), 6,86 (2H, d, J=9,2 Hz), 6,98 (2H, d, J=9,2 Hz).

Ejemplo 77

1-(2,2,3,4,6,7-Hexametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

A la suspensión acetato de etilo (5 ml) de 1-(4-metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-3-metilen-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (400 mg, 1,02 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 106, se agregó solución de cloruro de hidrógeno/metanol 10% (5 ml) y la mezcla se

concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (20 ml), se agregó con paladio sobre carbono 10% (que comprendía 50% de humedad, 100 mg), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo 4 a 5 atm de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo, se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio 10% para alcalificar la capa acuosa, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego de la concentración a presión reducida, el residuo resultante se cristalizó a partir de etanol para obtener el compuesto del título 340 mg (rendimiento 85%). El punto de fusión fue de 141 a 143°C.

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1,12 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,31 (3H, s), 1,43 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,96 (1H, q, J = 7,0 Hz), 3,04-3,38 (8H, m), 3,78 (3H, s), 6,86 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9,2 Hz).

Ejemplo 78

1-(4-Metoxifenil)-4-(4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

A la solución THF (2 ml) de hidruro de litio aluminio (68

mg, 1,80 mmol), cloruro de aluminio (240 mg, 1,80 mmol) se agregó bajo enfriamiento con hielo. Luego de agitación durante 10 minutos a 0°C, se agregó una solución THF (4 ml) de 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3(2H)-ona (220 mg, 0,600 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 109. La mezcla se agitó durante 3 horas a reflujo. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se agregó agua a la solución de reacción, y también se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 N a la solución de reacción. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se extrajo con solvente mezcla de acetato de etilo-dietil éter (1/1). La solución de extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se agregó con paladio sobre carbono 10% (que comprendía 50% de humedad, 200 mg), y luego la mezcla se agitó a 60°C durante 15 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Una vez enfriada a temperatura ambiente, el acetato de paladio se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-80/20) para obtener el compuesto del título 35 mg (rendimiento 17%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ2,10 (3H, s), 2,25 (6H, s), 3,05-3,35 (10H, □), 3,78 (3H, s), 4,54 (2H, t, J = 8,7 Hz), 6,82-6,91 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 79

1-(2-Etil-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

Por el uso de 2-etil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (120 mg, 0,294 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 116, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título 50 mg (rendimiento 43%). El punto de fusión fue de 106 a 110°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ0,96 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,40 (3H, s), 1,66-1,81 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,80 (1H, d, J = 15,3 Hz), 2,95 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,07-3,34 (8H, □), 3,78 (3H, s), 6,81-6,91 (2H, m), 6,92-7,02 (2H, m).

Ejemplo 80

1-{5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il}etanona

Por el uso de 1-(5-bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)etanona (440 mg, 1,48 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 121, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título 100 mg (rendimiento 17%). El punto de fusión fue de 156 a 159°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,48 (6H, s), 2,22 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,89 (2H, s), 3,07-3,30 (8H, m), 3,78 (3H, s), 6,82-6,90 (2H, m), 6,92-7,00 (2H, m).

Ejemplo 81

1-{5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il}etanol

A la solución mezcla de THF (1,5 ml)/metanol (1,5 ml) de 1-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il}etanona (120 mg, 0,294 mmol) sintetizada en el Ejemplo 80, se agregó borohidruro de sodio (133 mg, 3,52 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego de diluir la solución de reacción con agua, el THF y el metanol de la solución de reacción se eliminaron por destilación a presión reducida. El residuo se

extrajo con acetato de etilo. La solución de extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 99:1-80/20) y se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para obtener el compuesto del título 60 mg (rendimiento 50%). El punto de fusión fue de 183 a 186°C.

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,49 (3H, s), 1,50 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,88 (2H, s), 3,03-3,38 (8H, m), 3,78 (3H, s), 3,80 (1H, d, J = 11,1 Hz), 4,89- 5,03 (1H, m), 6,82-6,90 (2H, m), 6,92-7,00 (2H, m).

Ejemplo 82

2-Cloro-4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina

Ejemplo 83

4-Cloro-2-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina

A la solución DMF (10 ml) de 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (1,92 g, 7,00 mmol) sintetizada en el Ejemplo de

Referencia 61, se agregaron 2,4-dicloropirimidina (1,04 g, 7,00 mmol) y trietilamina (1,07 ml, 7,70 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de mezcla, se agregó agua. La extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo, y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-85:15) para obtener 2-cloro-4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina 1,68 g (acetato de etilo/hexano = 4 □ 1, Rf = 0,1, rendimiento 62%) y 4-cloro-2-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina 100 mg (acetato de etilo/hexano = 4□1, Rf = 0,5, rendimieto 4%).

2-Cloro-4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina

El punto de fusión fue de 192 a 193°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,90 (3H, s), 3,05-3,25 (4H, m), 3,60-3,97

(4H, m), 6,42 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,04 (1H, d, J = 6,3 Hz).

4-Cloro-2-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,90 (3H, s), 3,05-3,22 (4H, m), 3,78-3,90 (2H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,16 (1H, d, J = 5,1 Hz).

Ejemplo 84

2-(4-Metoxifenil)-4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina

Por el uso de 2-cloro-4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina (200 mg, 0,517 mmol) sintetizada en el Ejemplo 82 y (4-metoxifenil)borato (157 mg, 1,03 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo de Referencia 22 para sintetizar el compuesto del título 54,9 mg (rendimiento 12%). El punto de fusión fue de 240 a 242°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,09 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,91 (3H, s), 3,10-3,30 (4H, m), 3,70-4,00

(7H, m), 6,41 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,29 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,36 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo 85

4-(4-Metoxifenil)-2-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina

Por el uso de 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (100 mg, 0,258 mmol) sintetizada en el Ejemplo 83 y (4-metoxifenil)borato (78,4 mg, 0,516 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título 47,9 mg (rendimiento 40%). El punto de fusión fue de 156 a 159°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,09 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,91 (3H, s), 3,07-3,30 (4H, m), 3,80-4,00 (5H, m), 4,40-4,20 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,34 (1H, d, J = 5,1 Hz).

Ejemplo 86

1-(2,4,6,7-Tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-

4-(1,3,4-tiadiazol-2-il)piperazina

Por el uso de 1-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (130 mg, 0,50 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 56 y 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (165 mg, 1,0 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para sintetizar el compuesto del título 24 mg (rendimiento 14%). El punto de fusión fue de 203 a 205°C (hexano-acetato de etilo).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,09 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,70 (1H, dd, J = 15,1, 7,9 Hz), 3,12-3,31 (5H, m), 3,60-3,76 (4H, m), 4,82-4,96 (1H, m), 8,47 (1H, s).

Ejemplo 87

1-(2,2,4,6,7-Pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperazina

Por el uso de 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (269 mg, 0,999 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 4 y sal de ácido 1-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperazin 2 clorhídrico (640 mg, 2,00 mmol), la reacción se llevó a cabo

en la misma forma que en el Ejemplo 21 para sintetizar el compuesto del título 50,4 mg (rendimiento 12%). El punto de fusión fue de 204 a 205°C (hexano-acetona).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,09 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,15-3,34 (4H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 7,37-7,50 (3H, m), 8,15-8,25 (2H, m).

Ejemplo 88

1-(2,2,4,6,7-Pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(1,3-tiazol-2-il)piperazina

Por el uso de 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (404 mg, 1,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 4 y 1-(1,3-tiazol-2-il)piperazina (508 mg, 3,00 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 21 para sintetizar el compuesto del título 196 mg (rendimiento 36%). El punto de fusión fue de 150 a 151°C (hexano-acetato de etilo).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,90 (2H, s), 3,10-3,30 (4H, m), 3,50-3,70 (4H, m), 6,88-7,03 (4H, m), 6,58 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,22 (1H, d, J = 3,6 Hz).

Ejemplo 89

1-[4-(Metilsulfanil)fenil]-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (1,37 g, 5,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 61 y 4-bromotioanisol (1,52 g, 7,5 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para sintetizar el compuesto del título 1,2 g (rendimiento 60%). El punto de fusión fue de 211 a 213°C (etanol).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,15-3,33 (8H, m), 6,89-6,97 (2H, m), 7,23-7,31 (2H, m).

Ejemplo 90

4-[4-(2,2,4,6,7-Pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]benzonitrilo

Por el uso de 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (2,74 g, 10,0 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 61 y 4-bromobenzonitrilo (2,73 g, 15 mmol), la

reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 23 para sintetizar el compuesto del título 700 mg (rendimiento 19%). El punto de fusión fue de 255 a 257°C (etanol).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,14-3,51 (8H, m), 6,87-6,95 (2H, m), 7,46-7,55 (2H, m).

Ejemplo 91

1-[4-(Metilsulfinil)fenil]-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

A la solución THF/acetato de etilo (1:1, 6,0 ml) de 1-[4-(metilsulfanil)fenil]-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (200 mg, 0,50 mmol) sintetizada en el Ejemplo 89, ácido m-cloroperbenzoico (70%, 124 mg, 0,50 mmol) se agregó bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 2 horas. La solución de reacción se agregó con una solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) y los sólidos

resultantes se recristalizaron a partir de hexano-THF para obtener el compuesto del título 94 mg (rendimiento 46%). El punto de fusión fue de 223 a 227°C (hexano-THF).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,09 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,14-3,47 (8H, m), 7,02-7,08 (2H, m), 7,52-7,59 (2H, m).

Ejemplo 92

1-[4-(Metilsulfonil)fenil]-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-[4-(metilsulfinil)fenil]-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (200 mg, 0,50 mmol) sintetizada en el Ejemplo 91 y ácido m-cloroperbenzoico 70% (272 mg, 1,1 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 91 para sintetizar el compuesto del título 67 mg (rendimiento 31%). El punto de fusión fue de 256 a 260°C (hexano-THF).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,09 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,02 (3H, s), 3,15-3,55 (8H, m), 6,94-7,02 (2H, m), 7,75-7,82 (2H, m).

Ejemplo 93

1-{4-[4-(2,2,4,6,7-Pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]fenil}metanamina

A la solución THF (5,0 ml) de 4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il) piperazin-1-il]benzonitrilo (180 mg, 0,479 mmol) sintetizado en el Ejemplo 90, se agregó lentamente hidruro de litio aluminio (91 mg, 2,39 mmol) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 1,5 horas. A la solución de reacción, se agregó sulfato de sodio • 10 hidrato (500 mg). La temperatura se elevó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Los residuos no disueltos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se agregó hexano. Los sólidos resultantes se filtraron para obtener el compuesto del título 120 mg (rendimiento 66%). El punto de fusión fue de 156 a 158°C (hexano-THF).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,15-3,33 (8H, m), 3,79 (2H, s), 6,93-7,00 (2H, m), 7,19-7,24 (2H, m).

Ejemplo 94

N,N-Dimetil-1-{4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]fenil}metanamina

A la solución THF (2,0 ml) de 1-{4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]fenil}metanamina (23 mg, 0,061 mmol) sintetizada en el Ejemplo 93, se agregó solución acuosa 37% de formaldehído (49 mg, 0,61 mmol) y ácido acético (0,010 ml, 0,18 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (65 mg, 0,31 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La temperatura se elevó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. La solución de reacción se agregó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna básica sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 80:20) para obtener el compuesto del título 12 mg (rendimiento 48%). El punto de fusión fue de 134 a 138°C (hexano-acetato de etilo).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,23 (6H, s), 2,24 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,16-3,34 (8H, m), 3,35 (2H, s), 6,91-6,98 (2H, m), 7,17-7,24 (2H, m).

Ejemplo 95

1-{4-[4-(2,2,4,6,7-Pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]fenil}etanona

A la solución THF (2,0 ml) de 4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il) piperazin-1-il]benzonitrilo (75 mg, 0,20 mmol) sintetizado en el Ejemplo 90, se agregó lentamente solución de metil litio/dietil éter 1,6 M (0,25 ml, 0,40 mmol) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 2 horas. Se agregó nuevamente solución de metil litio/dietil éter 1,6 M (1,0 ml, 1,6 mmol) y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se agregó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 70:30) para obtener el compuesto del título 39 mg (rendimiento 50%). El punto de fusión fue de 192 a 196°C (hexano-acetato de etilo).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,09 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,23 (8H, s), 6,88-6,96 (2H, m), 7,85-7,93 (2H, m).

Ejemplo 96

1-{4-[4-(2,2,4,6,7-Pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]fenil}etanol

A la solución metanol (1,0 ml) de 1-{4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]fenil}etanona (39 mg, 0,10 mmol) sintetizada en el Ejemplo 95, se agregó borohidruro de sodio (11 mg, 0,30 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se agregó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se cristalizó a partir de hexane para obtener el compuesto del título 24 mg (rendimiento 60%). El punto de fusión fue de 133 a 136°C (hexano-acetato de etilo).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 1,49 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,08 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,15-3,37 (8H, m), 4,85 (1H, q, J = 6,4 Hz), 6,93-7,01 (2H, m), 7,26-7,34 (2H, m).

Ejemplo 97

{5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetramet

il-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol

Por el uso de (5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol (330 mg, 1,16 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 123, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título 100 mg (rendimiento 22%). Es decir, a la solución de mezcla de tolueno (6,0 ml) de (5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol (330 mg, 1,16 mmol), 1-(4-metoxifenil)piperazina (667 mg, 3,47 mmol), acetato de paladio (13 mg, 0,058 mmol) y BINAP (108 mg, 0,174 mmol), se agregó t-butóxido de sodio (334 mg, 3,47 mmol) y se agitó durante 15 horas a reflujo. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se agregó agua a la solución de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5 - 70:30) y se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para obtener el compuesto del título 100 mg como un cristal incoloro (rendimiento 22%). El punto de fusión fue

de 145 a 148°C.

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,44 (3H, s), 1,87 (1H, dd, J = 6,3, 6,9 Hz), 2,09 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,81 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,06-3,34 (9H, m), 3,61 (1H, dd, J = 6,9, 11,7 Hz), 3,67 (1H, dd, J = 6,3, 11,7 Hz), 3,78 (3H, s), 6,82-6,91 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 98

(2,4,6,7-Tetrametil-5-{4-[4-(1-metiletil)fenil]piperazin-1-il}-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il) metanol

Por el uso de (5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol (330 mg, 1,16 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 123 y 1-(4-isopropilfenil)piperazina (774 mg, 3,78 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título 30 mg (rendimiento 6%). El punto de fusión fue de 160 a 163°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,23 (6H,d, J = 6,6 Hz), 1,44 (3H, s), 1,87 (1H, dd, J = 6,3, 7,2 Hz), 2,09 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,76-2,92 (2H, m), 3,08-3,33 (9H, m), 3,61 (1H, dd, J = 7,2, 11,7 Hz), 3,66 (1H, dd, J = 6,3, 11,7 Hz), 6,90-6,98

(2H, m), 7,01-7,09 (2H, m).

Ejemplo 99

{2,4,6,7-Tetrametil-5-[4-(4-metilfenil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol

Por el uso de (5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol (360 mg, 1,16 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 123 y 1-(4-metilfenil)piperazina (668 mg, 3,79 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título 30 mg (rendimiento 6%). El punto de fusión fue de 152 a 155°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,43 (3H, s), 1,87 (1H, dd, J = 6,3, 7,2 Hz), 2,09 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,81 (1H, d, J = 15,0 Hz), 3,08-3,35 (9H, m), 3,61 (1H, dd, J = 7,2, 11,7 Hz), 3,66 (1H, dd, J = 6,3, 11,7 Hz), 6,87-6,95 (2H, m), 7,05-7,13 (2H, m).

Ejemplo 100

1-(2,4-Dimetoxifenil)-4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (480 mg, 1,88 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 53 y 1-(2,4-dimetoxifenil)piperazina (627 mg, 2,82 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título 400 mg (rendimiento 54%). El punto de fusión fue de 142 a 144°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (3H, d, J = 6,3Hz), 2,10 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,71 (1H, dd, J = 7,8, 15,0 Hz), 2,97-3,37 (9H, m), 3,79 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,81-4,96 (1H, m), 6,44 (1H, dd, J = 2,7, 8,4 Hz), 6,50 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 101

Sal de ácido 1-[2-(Metoximetil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-4-(4-metoxifenil)piperazin clorhídrico

Por el uso de 1-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-1H-pirazol (120 mg, 0,401 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 125, la reacción se llevó a cabo en la

misma forma que en el Ejemplo 1 para dar 1-[2-(metoximetil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-4-(4-metoxifenil)piperazina 64 mg (rendimiento 39%). El producto resultante se disolvió en acetato de etilo (3 ml), se agregó con solución de ácido clorhídrico-acetato de etilo 4N (0,5 ml), y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se cristalizó a partit de acetato de etilo y hexano para obtener el compuesto del título 70 mg (rendimiento 39%).

RMN-1H (DMSO-d_6): δ1,34 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,77 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,06 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,31 (3H, s), 3,34-3,74 (10H, m), 3,80 (3H, s), 7,02-7,14 (2H, m), 7,55-7,95 (2H, m), 12,80 (1H, brs).

Ejemplo 102

1-{5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}-N,N-dimetilmetanamina

Por el uso de 1-(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (220 mg, 0,705 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 130, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto

del título 100 mg (rendimiento 33%). El punto de fusión fue de 145 a 148°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,44 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,34 (6H, s), 2,51 (2H, s), 2,80 (1H, d, J = 15,0 Hz), 3,01-3,34 (9H, m), 3,78 (3H, s), 6,81-6,90 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 103

N-Bencil-1-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}-N-metilmetanamina

Por el uso de N-bencil-1-(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)-N-metilmetanamina (360 mg, 0,927 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 132, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título 270 mg (rendimiento 58%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,44 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,61 (2H, s), 2,77 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,02-3,36 (9H, m), 3,55 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,67 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,78 (3H, s), 6,82-6,91 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m), 7,16-7,33 (5H, m).

Ejemplo 104

1-{5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}-N-metilmetanamina

A la solución acetato de etilo (6 ml) de N-bencil-1-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}-N-metilmetanamina (190 mg, 0,380 mmol) sintetizada en el Ejemplo 103, se agregó paladio sobre carbono 10% (que comprendía 50% de humedad, 70 mg), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el paladio sobre carbono, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-50:50), y se recristalizaron a partir de acetato de etilo-hexano para obtener el compuesto del título 50 mg (rendimiento 32%). El punto de fusión fue de 107 a 113°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,27 (1H, brs), 1,45 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,73 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,79 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,80 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,04-3,34 (9H, m), 3,78 (3H, s), 6,81-6,90 (2H, m),

6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 105

1-(4-Metoxifenil)-4-{2,4,6,7-tetrametil-2-[(metilsulfanil)metil]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il}piperazina

Por el uso de 5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2-[(metilsulfanil) metil]-2,3-dihidro-1-benzofurano (130 mg, 0,412 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 134, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título 60 mg (rendimiento 34%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,53 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,21 (6H, s), 2,24 (3H, s), 2,79 (1H, d, J = 13,8 Hz), 2,84 (1H, d, J = 13,8 Hz), 2,89 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,05-3,35 (9H, m), 3,78 (3H, s), 6,81-6,90 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 106

1-(4-Metoxifenil)-4-{2,4,6,7-tetrametil-2-[(metilsulfonil)metil]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il}piperazina

A la solución tolueno (4 ml) de 1-(4-metoxifenil)-4-{2,4,6,7-tetrametil-2-[(metilsulfanil

)metil]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il}piperazina (50 mg, 0,117 mmol) sintetizada en el Ejemplo 105, ácido m-cloroperbenzoico (70%, 87 mg, 0,352 mmol) se agregó bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 15 horas luego de enfriarse a temperatura ambiente. La solución de reacción se agregó con solución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo para separar la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de sulfito de sodio 10% y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 94:6-60:40) para obtener el compuesto del título 5 mg (rendimiento 9%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,71 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,95-3,56 (15H, m), 3,79 (3H, s), 6,83-6,91 (2H, m), 6,93-7,01 (2H, m).

Ejemplo 107

N,N-Dibencil-1-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanamina

Por el uso de

N,N-dibencil-1-(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanamina (330 mg, 0,711 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 135, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título 210 mg (rendimiento 51%). El punto de fusión fue de 168 a 170°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,37 (3H, s), 1,97 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,59-2,71 (3H, m), 2,84 (1H, d, J = 15,0 Hz), 3,07-3,40 (8H, m), 3,58 (2H, d, J = 13,5 Hz), 3,71 (2H, d, J = 13,5 Hz), 3,79 (3H, s), 6,82-6,91 (2H, m), 6,93-7,02 (2H, m), 7,15-7,32 (10H, m).

Ejemplo 108

1-{5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanamina

Por el uso de N,N-dibencil-1-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanamina (220 mg, 0,382 mmol) sintetizada en el Ejemplo 107, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 104 para obtener el compuesto del título 40 mg (rendimiento 26%). El punto de fusión fue de 134 a 137°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,42 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,77-2,88 (3H, m), 3,03 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,07-3,34 (8H, m), 3,78 (3H, s), 6,82-6,91 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 109

N-Etil-N-({5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metil)etanamina

Por el uso de 1-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanamina (60 mg, 0,152 mmol) sintetizada en el Ejemplo 108 y acetaldehído (0,1 ml), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo de Referencia 130 para obtener el compuesto del título 25 mg (rendimiento 36%). El punto de fusión fue de 103 a 106°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,53 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,21 (6H, s), 2,24 (3H, s), 2,79 (1H, d, J = 13,8 Hz), 2,84 (1H, d, J = 13,8 Hz), 2,89 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,05-3,35 (9H, m), 3,78 (3H, s), 6,81-6,90 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 110

4-({5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metil)morfolina

Por el uso de 4-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]morfolina (220 mg, 0,382 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 136, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título 140 mg (rendimiento 48%). El punto de fusión fue de 137 a 142°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,45 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,43-2,61 (4H, m), 2,62-2,74 (2H, m), 2,80 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,00-3,34 (9H, m), 3,62-3,73 (4H, m), 3,78 (3H, s), 6,82-6,91 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 111

1-(4-Metoxifenil)-4-[2,4,6,7-tetrametil-2-(piperidin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

Por el uso de 1-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]piperidina (160 mg, 0,454 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 137, la reacción se llevó a cabo en la

misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título 60 mg (rendimiento 29%). El punto de fusión fue de 122 a 125°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,33-1,43 (2H, m), 1,44 (3H, s), 1,48-1,59 (4H, m), 2,06 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,36-2,66 (6H, m), 2,78 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,04 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,78 (3H, s), 6,82-6,91 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 112

1,1-dióxido de 4-({5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metil)tiomorfolina

Por el uso de 1,1-dióxido de 4-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]tiomorfolina (260 mg, 0,646 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 138, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título 90 mg (rendimiento 27%). El punto de fusión fue de 145 a 164°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,44 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,68 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,74 (1H, d, J

= 14,1 Hz), 2,79-3,34 (18H, m), 3,78 (3H, s), 6,82-6,91 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 113

1-(4-Metoxifenil)-4-[2,4,6,7-tetrametil-2-(1H-pirazol-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

Por el uso de 1-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-1H-pirazol (180 mg, 0,537 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 139, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título 100 mg (rendimiento 42%). El punto de fusión fue de 117 a 120°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,38 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,89 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,05-3,33 (9H, m), 3,78 (3H, s), 4,31 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,36 (1H, d, J = 14,7 Hz), 6,22-6,26 (1H, m), 6,81-6,90 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m), 7,47-7,54 (2H, m).

Ejemplo 114

1-(4-Metoxifenil)-4-{2,4,6,7-tetrametil-2-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il}pipe

razina

Por el uso de 1-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-2-metil-1H-imidazol (110 mg, 0,315 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 139, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título 60 mg (rendimiento 41%). El punto de fusión fue de 86 a 90°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,39 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,93 (1H, d, J = 16,5 Hz), 2,98 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,07-3,34 (8H, m), 3,78 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,08 (1H, d, J = 14,4 Hz), 6,82-6,92 (3H, m), 6,93-7,01 (3H, m).

Ejemplo 115

8-({5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano

Por el uso de 8-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (300 mg, 0,731 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 141, la reacción

se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 21 para obtener el compuesto del título 100 mg (rendimiento 26%). El punto de fusión fue de 165 a 167°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,45 (3H, s), 1,64-1,77 (4H, m), 2,05 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,49-2,87 (7H, m), 2,98-3,37 (9H, m), 3,78 (3H, s), 3,90-3,42 (4H, m),6,82-6,92 (2H, m), 6,93-7,03 (2H, m).

Ejemplo 116

1-(4-Metoxifenil)-4-[2,4,6,7-tetrametil-2-(pirrolidin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

Por el uso de 1-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]pirrolidina (270 mg, 0,798 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 142, la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 21 para obtener el compuesto del título 60 mg (rendimiento 17%). El punto de fusión fue de 129 a 132°C (acetato de etilo-hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (3H, s), 1,66-1,80 (4H, m), 2,07 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,49-2,75 (6H, m), 2,80 (1H, d, J = 15,5 Hz), 3,03-3,34 (9H, m), 3,78 (3H, s), 6,81-6,91 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 117

1-(2,2,4,6,7-Pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)piperazina

A la solución 1-metil-2-pirrolidona (5,0 ml) de N,N-bis(2-cloroetil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (660 mg, 2,0 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 146, se agregaron 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-amina (300 mg, 2,4 mmol), hidrógenocarbonato de sodio (400 mg, 4,8 mmol) e yoduro de sodio (300 mg, 2,0 mmol), y se agitó a 120°C durante 16 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 9:1). Los sólidos resultantes se recristalizaron a partir de etanol-agua para obtener el compuesto del título 320 mg (rendimiento 42%). El punto de fusión fue de 162 a 164°C (etanol-agua).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,09 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,92 (2H, s),

2,95-3,22 (8H, m), 3,67 (3H, s).

Ejemplo 118

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de 1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (436 mg, 1,50 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 96 y 5-bromo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxole (614 mg, 2,25 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo de Referencia 59 para sintetizar 321 mg del compuesto del título (rendimiento 48%). El punto de fusión fue de 149 a 151°C (hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,50 (6H, s), 2,16 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,10-3,30 (8H, m), 3,81 (3H, s), 6,63 (1H, dd, J = 9,3, 3,0 Hz), 6,75 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9,3 Hz).

Ejemplo 119

1-[7-(2-metoxietoxi)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-4-(4-metilfenil)piperazina

A una solución de DMF (5 ml) que contenía

2,2,4,6-tetrametil-5-[4-(4-metilfenil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ol (200 mg, 0,546 mmol) sintetizada en el Ejemplo 72, se agregaron 1-bromo-2-metoxietano (382 mg, 2,75 mmol) y carbonato de potasio (380 mg, 2,75 mmol), y la mezcla se agitó a 100°C durante 24 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se agregó agua a la mezcla, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. El extracto se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 90:10) para obtener 33,5 mg del compuesto del título (rendimiento 14%). El punto de fusión fue de 118 a 120°C (hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (6H, s), 2,16 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,89 (2H, s), 3,15-3,31 (8H, m), 3,43 (3H, s), 3,61-3,72 (2H, m), 4,12-4,19 (2H, m), 6,90 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo 120

1-(6-bromo-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

Por el uso de

6-bromo-N,N-bis(2-cloroetil)-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihid ro-1-benzofuran-5-amina (492 mg, 1,25 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 152 y 4-metoxianilina (185 mg, 1,50 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 117 para sintetizar 138 mg del compuesto del título (rendimiento 25%). El punto de fusión fue de 180 a 181°C (hexano).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,21 (6H, s), 2,88 (2H, s), 3,03-3,17 (4H, m), 3,21-3,34 (2H, m), 3,47-3,61 (2H, m), 3,78 (3H, s), 6,85 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo 121

1,4-bis(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran -5-il)piperazina

A una solución de toluene (2,0 ml) que contenía 2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (410 mg, 2,0 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 144, se agregaron 1,2-dibromoetano (1,72 ml, 20 mmol), cloruro de bencil trietil amonio (56 mg, 0,20 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (2 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 16 horas. La capa orgánica se lavó con salina

fisiológica saturada y se secó por el uso de sulfato de sodio. El solvente se eliminó a presión reducida, y el sólido obtenido se recristalizó a partir de hexano-acetato de etilo para dar 150 mg del compuesto del título (rendimiento 32%). El punto de fusión fue de 256 a 260°C (hexano-acetato de etilo).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (12H, s), 2,10 (6H, s), 2,24 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,92 (4H, s), 3,02-3,28 (8H, m).

Ejemplo 122

1-isoxazol-3-il-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de N,N-bis(2-cloroetil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (165 mg, 0,50 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 146 e isoxazol-3-amina (0,044 ml, 0,60 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 117 para obtener 15 mg del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento 9%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,90 (2H, s), 3,11-3,46 (8H, m), 6,01 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,13 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo 123

2-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina

A una solución de DMSO (12 ml) que contenía 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (1,1 g, 4,00 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 61, se agregaron 2-bromopirimidina (954 mg, 6,0 mmol) y diisopropiletilamina (2,09 ml), y la mezcla se agitó a 120°C durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salina fisiológica saturada. La capa orgánica se secó por el uso de sulfato de magnesio. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 9:1). El sólido obtenido se recristalizó a partir de etanol-agua para obtener 600 mg del compuesto del título (rendimiento 42%). El punto de fusión fue de 145 a 147°C (etanol-agua).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,46 (6H, s), 2,08 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,90 (2H, s), 3,06-3,22 (4H, m), 3,79-4,06 (4H, m), 6,47 (1H, t, J = 4,8 Hz), 8,32 (2H, d, J = 4,8 Hz).

Ejemplo 124

1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(1H-pirazol-3-il)piperazina

Por el uso de N,N-bis(2-cloroetil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (165 mg, 0,50 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 146 y 1H-pirazol-5-amina (59 mg, 0,60 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 117 para obtener 23 mg del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento 12%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (6H, s), 2,09 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,14-3,40 (8H, m), 5,80 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo 125

1-(1-metil-1H-imidazole-2-il)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de N,N-bis(2-cloroetil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (330 mg, 1,0 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 146 y 1-metil-1H-imidazol-2-amina (146 mg, 1,5 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en

el Ejemplo 117 para obtener 184 mg del compuesto del título como un producto oleaginoso (rendimiento 52%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,43 (6H, s), 1,82 (3H, s), 1,87 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,84 (2H, s), 3,29-3,46 (4H, m), 3,58-3,72 (5H, m), 4,29 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,62 (4H, brs).

Ejemplo 126

5-metil-7-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirazolo[1,5-a]pirimidina

A una solución de THF (2 ml) que contenía 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (274 mg, 1,0 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 61, se agregaron 7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina (200 mg, 1,2 mmol) y diisopropiletilamina (0,42 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Luego de la adición de piperazina (42 mg, 0,50 mmol), la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salina fisiológica saturada. La capa orgánica se secó por el uso de sulfato de magnesio. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 7:3). El sólido obtenido se recristalizó a partir de etanol-agua para obtener 140 mg del compuesto del título (rendimiento 35%). El punto de fusión fue de 180 a 182°C (etanol-agua).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (6H, s), 2,10 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,92 (2H, s), 3,25-3,44 (4H, m), 3,66-3,91 (4H, m), 6,06 (1H, s), 6,47 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,2 Hz).

Ejemplo 127

1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de N,N-bis(2-cloroetil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (660 mg, 2,0 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 146 y 1-metil-1H-pirazol-3-amina (291 mg, 3,0 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 117 para obtener 341 mg del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento 48%). El punto de fusión fue de 147 a 149°C (etanol-agua).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,47 (6H, s), 2,09 (3H, s), 2,19 (3H,

s), 2,24 (3H, s), 2,91 (2H, s), 3,13-3,38 (8H, m), 3,78 (3H, s), 5,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo 128

1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

Por el uso de N,N-bis(2-cloroetil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (660 mg, 2,0 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 146 y 1-metil-1H-pirazol-5-amina (233 mg, 2,4 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 117 para obtener 26 mg del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento 4%). El punto de fusión fue de 126 a 128°C (etanol-agua).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,48 (6H, s), 2,10 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,93 (2H, s), 2,97-3,03 (4H, m), 3,14-3,31 (4H, m), 3,78 (3H, s), 5,86 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,40 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo 129

1-[2,2,7-trimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-4-(4-metilfenil)piperazina

A una solución de tolueno (10 ml) que contenía 5-bromo-2,2,7-trimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (300 mg, 0,910 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 157, 1-(4-metilfenil)piperazina (160 mg, 0,910 mmol), Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (24,9 mg, 0,027 mmol) y Xantphos (47,2 mg, 0,082 mmol), se agregó ter-butóxido de sodio (131 mg, 1,36 mmol), y la mezcla se agitó a reflujo durante 15 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se sometió filtración por Celite. Se agregó agua a la filtración, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. El extracto se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se eliminó a presión reducida removed a presión reducida. Luego, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 10:1), y se cristalizó a partir de acetonitrilo para obtener 12,0 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento 3%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,50 (6H, s), 1,95 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,80-2,90 (8H, m), 3,05 (2H, s), 6,77 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,83 (1H, brs), 7,03 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,10-7,20 (4H, m).

Ejemplo 130

1-[2,2,7-trimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-4-fenilpiperazina

Por el uso de 5-bromo-2,2,7-trimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (150 mg, 1,49 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 157 y 1-fenilpiperazina (73,5 mg, 2,23 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 129 para obtener 20 mg del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento 11%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,50 (6H, s), 1,91 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,06 (2H, s), 3,15-3,30 (8H, m), 6,94 (1H, brs), 7,12 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,26-7,50 (5H, m).

Ejemplo 131

1-[2,2,7-trimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-4-(4-fluorofenil)piperazina

Por el uso de 5-bromo-2,2,7-trimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (150 mg, 1,49 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 157 y 1-(4-fluorofenil)piperazina (82,0 mg, 0,450 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en

el Ejemplo 129 para obtener 300 mg del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento 15%).

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,50 (6H, s), 1,95 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,78-2,90 (8H, m), 3,05 (2H, s), 6,77-6,81 (2H, m), 6,83 (1H, brs), 6,92 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,05-7,25 (4H, m).

Ejemplo 132

1-({5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metil)piperidin-4-ona

A una solución de acetato de etilo (2,0 ml) que contenía 8-({5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (55 mg, 0,105 mmol) sintetizado en el Ejemplo 115, se agregó una solución de ácido clorhídrico-acetato de etilo 4N (2,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y a 50°C durante 2 horas. Luego, se agregó a la misma ácido clorhídrico 6N (1,0 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se vertió en agua de bicarbonato de sodio saturado, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con salina fisiológica saturada, y luego se secó por el uso de sulfato de magnesio

anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida removed a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-72:28) y se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar 25 mg del compuesto del título (rendimiento 50%). El punto de fusión fue de 123 a 127°C.

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1,49 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,31-2,49 (4H, m), 2,65 (1H, d, J = 13,8 Hz), 2,72 (1H, d, J = 13,8 Hz), 2,80-3,35 (14H, m), 3,78 (3H, s), 6,81-6,90 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 133

1-({5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metil)piperidin-4-ol

A una solución de etanol (2,0 ml) que contenía 1-({5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metil)piperidin-4-ona (30 mg, 0,0628 mmol) sintetizada en el Ejemplo 132, se agregó borohidruro de sodio (10 mg, 0,264 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, la solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se distribuyó por el uso de acetato de etilo y agua. La capa

orgánica se lavó con agua y salina fisiológica saturada, y luego se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 65:35-0:100) y se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar 15 mg del compuesto del título (rendimiento 50%). El punto de fusión fue de 139 a 143°C.

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1,44 (3H, s), 1,46-1,67 (2H, m), 1,77-1,90 (2H, m), 2,06 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,24-2,42 (2H, m), 2,50 (1H, d, J = 13,8 Hz), 2,57 (1H, d, J = 13,8 Hz), 2,74-2,85 (2H, m), 2,94-3,71 (1H, m), 3,78 (3H, s), 6,81-6,90 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 134

1-{2-[(benciloxi)metil]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il}-4-(4-metoxifenil)piperazina

Por el uso de 2-[(benciloxi)metil]-5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (690 mg, 1,84 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 159 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (707 mg, 3,68 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para sintetizar 580 mg del compuesto del título

(rendimiento 65%). Un producto oleaginoso.

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,49 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,81 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,05-3,35 (9H, m), 3,52 (2H, s), 3,78 (3H, s), 4,58 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,64 (1H, d, J = 12,3 Hz), 6,81-6,91 (2H, m), 6,92-7,02 (2H, m), 7,23-7,39 (5H, m).

Ejemplo 135

Formato de {5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metilo

A una solución de etanol (7,0 ml) que contenía 1-{2-[(benciloxi)metil]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il}-4-(4-metoxifenil)piperazina (30 mg, 0,0628 mmol) sintetizada en el Ejemplo 134, se agregaron en serie paladio sobre carbono 10% (500 mg) y ácido fórmico (7,0 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 15 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, el acetato de paladio se eliminó por filtración, y el solvente se eliminó a presión reducida removed a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 97:3-80:20) y se cristalizó a partir de acetato de

etilo-hexano para obtener 290 mg del compuesto del título (rendimiento: 49%). El punto de fusión fue de 120 a 124°C.

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1,43 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,80 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,07-3,33 (9H, m), 3,60 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,66 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,78 (3H, s), 6,81-6,91 (1H, m), 6,92-7,02 (1H, m).

Ejemplo 136

1-{2-[(metoximetoxi)metil]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il}-4-(4-metoxifenil)piperazina

Por el uso de 5-bromo-2-[(metoximetoxi)metil]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (1,62 g, 4,92 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 163 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (1,89 g, 9,84 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1 para sintetizar 1,03 g del compuesto del título (rendimiento 48%). El punto de fusión fue de 111 a 114°C.

RMN-1H ($CDCl_3$): δ1,48 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,82 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,04-3,35 (9H, m), 3,37 (3H, s), 3,57 (1H, d, J = 9,9 Hz), 3,61 (1H, d, J = 9,9 Hz), 3,78 (3H, s), 4,68 (1H, s), 6,81-6,90 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 137

N-({5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metil)acetamida

A una solución de THF (2,0 ml) que contenía 1-{5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanamina (110 mg, 0,278 mmol) sintetizada en el Ejemplo 108, se agregaron en serie trietilamina (42 mg, 0,417 mmol) y cloruro de acetilo (26 mg, 0,337 mmol) bajo condición de enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua, y el THF se eliminó a presión reducida, seguido por extracción por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con salina fisiológica saturada y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. Luego, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 7:3-3:7) y se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para obtener 90 mg del compuesto del título (rendimiento 74%). El punto de fusión fue de 146 a 152°C.

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1,41 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,83 (1H, d, J = 15,3 Hz),

2,99 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,05-3,34 (8H, m), 3,49 (1H, dd, J = 5,7, 13,8 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 6,0, 13,8 Hz), 3,78 (3H, s), 5,76 (1H, dd, J = 5,7, 6,0 Hz), 6,82-6,91 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 138

N-({5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metil)butanamida

Por el uso de 1-{5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanamina (110 mg, 0,278 mmol) sintetizada en el Ejemplo 108 y cloruro de butirilo (32 mg, 0,304 mmol), la reacción se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 137 para sintetizar 80 mg del compuesto del título (rendimiento 68%). El punto de fusión fue de 140 a 142°C

RMN-1H ($CDCl_3$): δ0,90 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,42 (3H, s), 1,53-1,68 (2H, m), 2,05-2,21 (8H, m), 2,24 (3H, s), 2,84 (1H, d, J = 15,6 Hz), 2,99 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,06-3,34 (8H, m), 3,48 (1H, dd, J = 5,7, 13,8 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 6,3, 13,8 Hz), 3,78 (3H, s), 5,71 (1H, dd, J = 5,7, 6,3 Hz), 6,82-6,91 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 139

Metansulfonato de {5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metilo

A una solución de THF (2,0 ml) que contenía {5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol (200 mg, 0,504 mmol) sintetizado en el Ejemplo 97, se agregaron en serie trietilamina (102 mg, 1,01 mmol) y cloruro de metansulfonilo (87 mg, 0,756 mmol) bajo condición de enfriamiento con hielo, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La solución de reacción se diluyó con agua, y la extracción se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con salina fisiológica saturada y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. Luego, el solvente se eliminó a presión reducida removed a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-75:25) para dar 220 mg del compuesto del título (rendimiento: 92%). Un sólido amorfo.

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1,52 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,89 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,04 (3H, s), 3,07-3,33 (9H, m), 3,78 (3H, s), 4,22 (1H, d, J = 10,8 Hz),

4,27 (1H, d, J = 10,8 Hz), 6,82-6,91 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 140

{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}acetonitrilo

Una suspensión de DMSO (2,2 ml) que contenía metansulfonato de {5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metilo (190 mg, 0,400 mmol) sintetizado en el Ejemplo 139, cianuro de potasio (130 mg, 2,00 mmol) e yoduro de potasio (66 mg, 0,400 mmol) se agitó a 140°C durante 15 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se distribuyó por el uso de agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salina fisiológica saturada, y luego se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida removed a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 96:4-82:18) y se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar 80 mg del compuesto del título (rendimiento: 49%). El punto de fusión fue de 161 a

163°C.

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1,66 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,69 (1H, d, J = 16,5 Hz), 2,75 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,02 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,07-3,33 (9H, m), 3,78 (3H, s), 6,82-6,91 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 141

Ácido {5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}acético

Una mezcla de {5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}acetonitrilo (260 mg, 0,641 mmol) sintetizado en el Ejemplo 140, solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (2,0 ml) y etanol (10 ml) se agitó a reflujo durante 15 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico 1N (16 ml) a la misma, y la solución de reacción se distribuyó por el uso de agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salina fisiológica saturada y se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel

de sílice (hexano-acetato de etilo 90:10-70:30) y se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para obtener 150 mg del compuesto del título (rendimiento 55%). El punto de fusión fue de 171 a 174°C (descomposición).

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1,60 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,77 (1H, d, J = 15,0 Hz), 2,85 (1H, d, J = 15,0 Hz), 2,98 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,06-3,35 (9H, m), 3,78 (3H, s), 6,81-6,91 (2H, m), 6,92-7,02 (2H, m).

Ejemplo 142

2-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}-N-propilacetamida

Una solución de DMF (1,0 ml) que contenía ácido {5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}acético (50 mg, 0,118 mmol) sintetizada en el Ejemplo 141, propilamina (45 mg, 0,236 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (45 mg, 0,236 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (36 mg, 0,236 mmol) y trietilamina (60 mg, 0,590 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, y la solución de reacción se distribuyó por el uso de agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salina fisiológica saturada y

se secó por el uso de sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo 90:10-70:30) y se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para obtener 20 mg del compuesto del título (rendimiento 36%). El punto de fusión fue de 135 a 138°C.

Ejemplo 143

(-)-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol

El {5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol (152 mg) obtenido en el Ejemplo 97 se fraccionó por el uso de cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK IC fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd.; fase móvil: hexane/2-propanol = 400/600 (v/v)), y una solución fraccionada que contenía una sustancia ópticamente activa que tenía un menor tiempo de retención se concentró, seguido por cristalización a partir de acetato de etilo-hexano para obtener 52 mg del compuesto del título (99,9% ee). El punto

de fusión fue de 137 a 139°C. Rotación óptica específica $[\alpha]_D^{25}$ = -11,0° (c = 0,462, cloroformo)

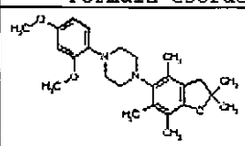
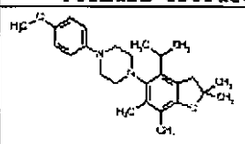
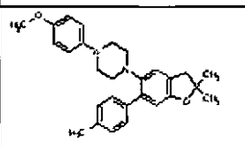
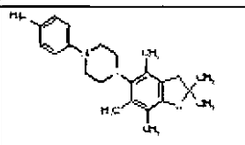
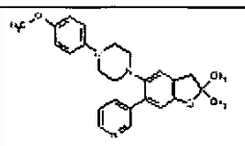
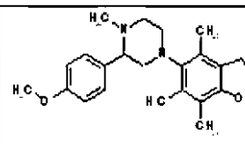
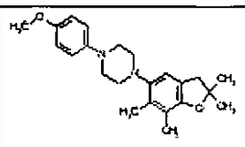
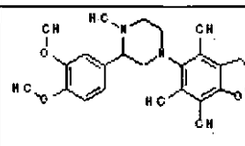
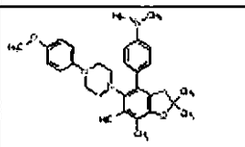
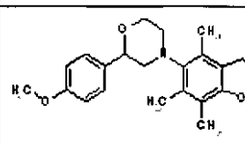
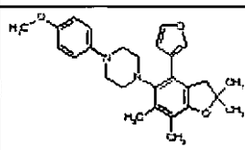
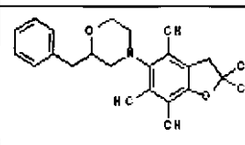
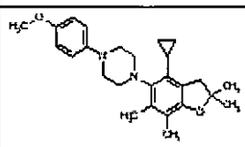
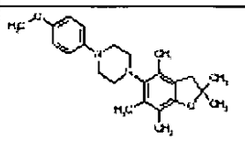
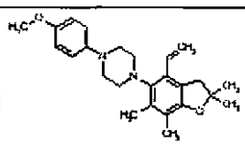
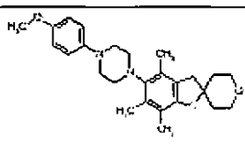
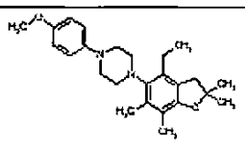
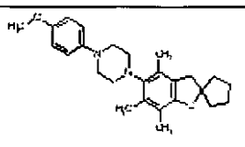
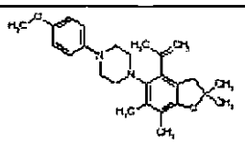
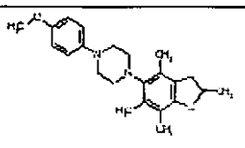
Ejemplo 144

(+)-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol

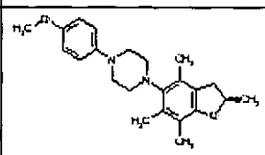
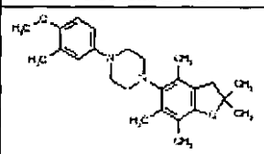
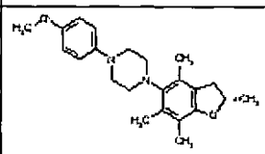
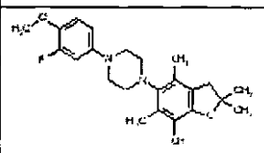
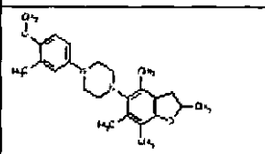
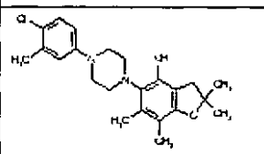
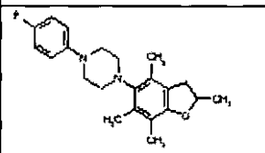
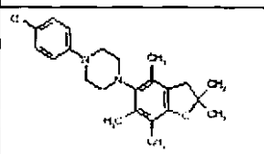
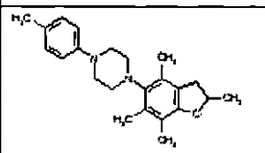
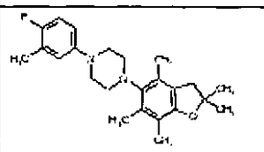
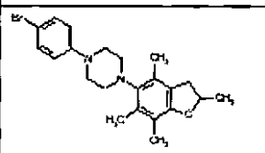
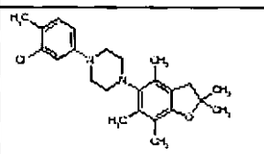
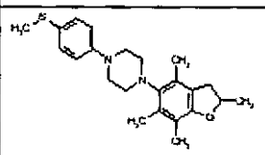
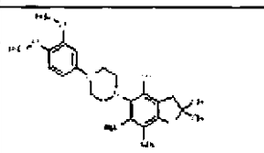
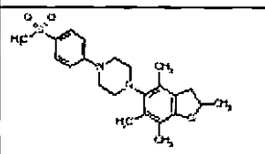
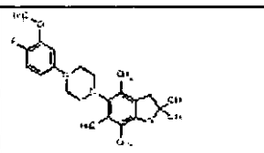
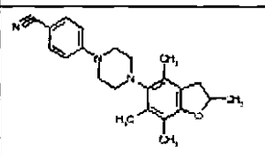
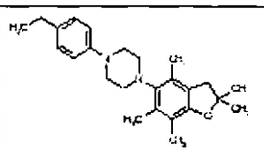
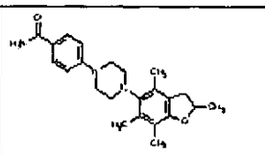
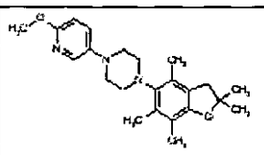
Una solución fraccionadaque contenía una sustancia ópticamente activa que tenía un mayor tiempo de retención obtenida en el Ejemplo 143 se concentró, y la cristalización se llevó a cabo por el uso de acetato de etilo-hexano para dar 47 mg del compuesto del título (99,9% ee). El punto de fusión fue de 138 a 143°C. Rotación óptica específica $[\alpha]_D^{25}$ = +11,8° (c = 0,456, cloroformo)

Se muestran en las Tablas 1-8 a continuación las fórmulas estructurales químicas de los Ejemplos 1-144.

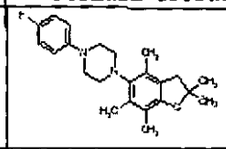
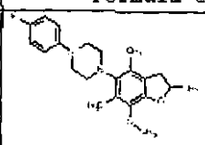
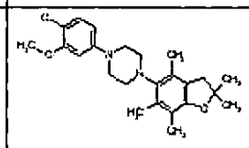
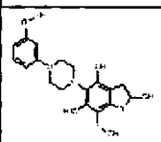
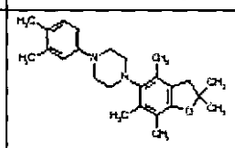
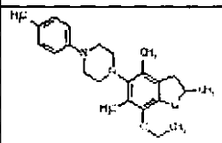
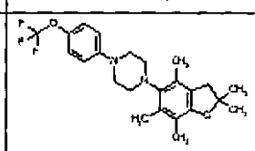
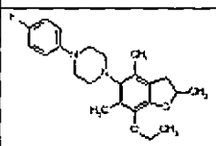
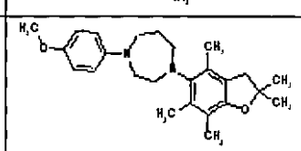
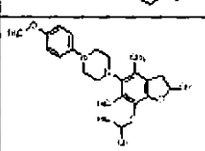
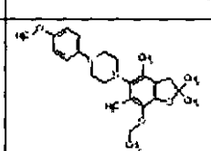
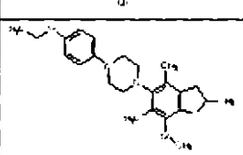
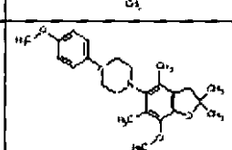
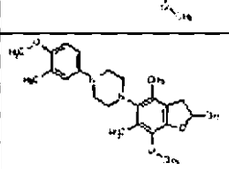
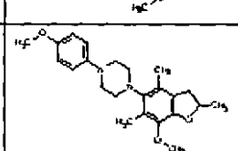
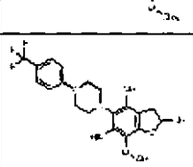
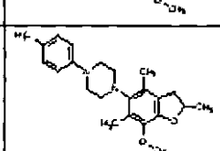
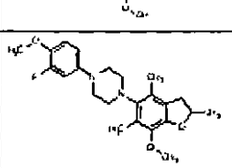
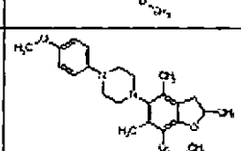
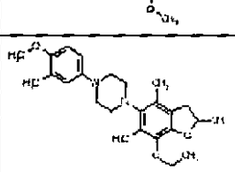
[Tabla 1]

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

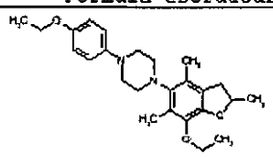
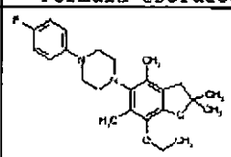
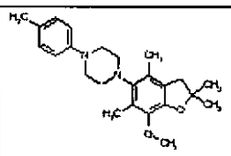
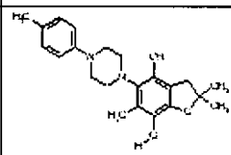
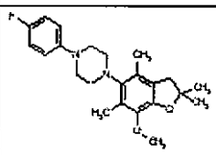
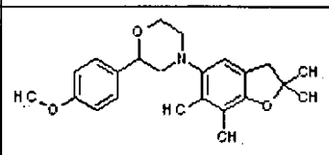
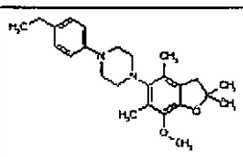
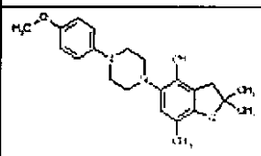
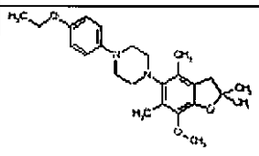
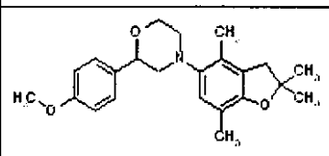
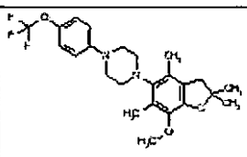
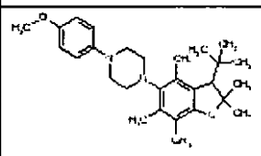
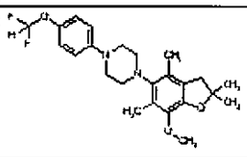
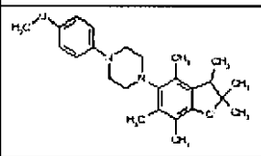
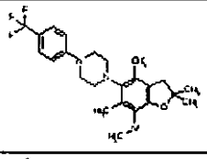
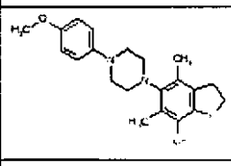
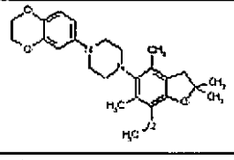
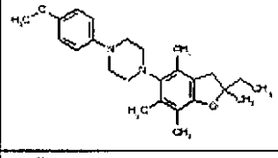
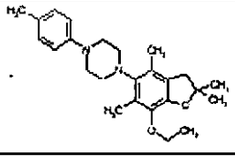
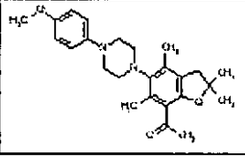
[Tabla 2]

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	
27		37	
28		38	
29		39	
30		40	

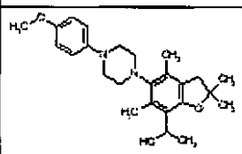
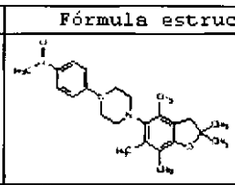
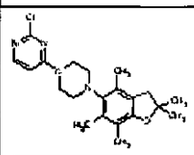
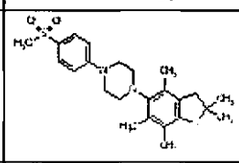
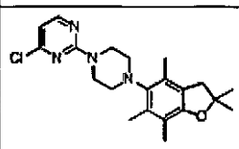
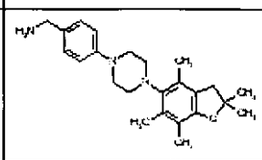
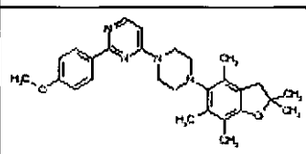
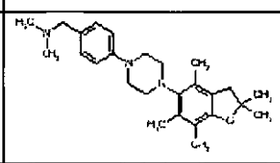
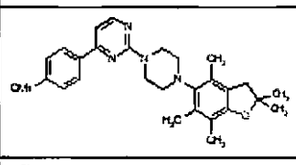
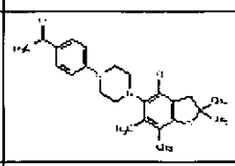
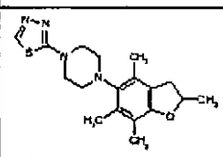
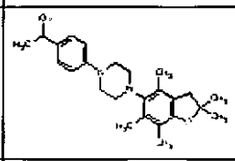
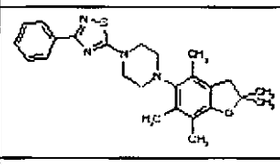
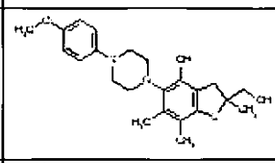
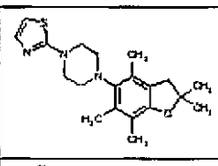
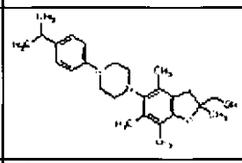
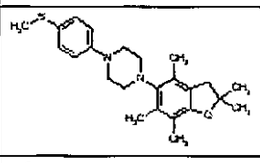
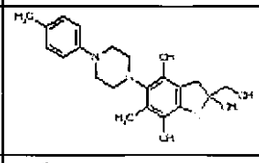
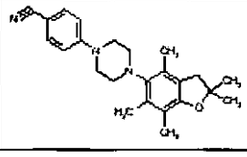
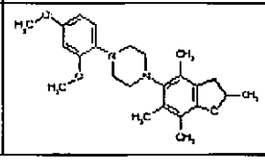
[Tabla 3]

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
41		51	
42		52	
43		53	
44		54	
45		55	
46		56	
47		57	
48		58	
49		59	
50		60	

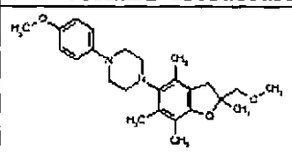
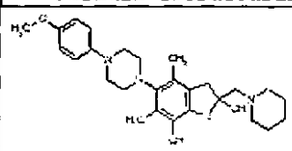
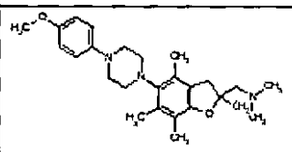
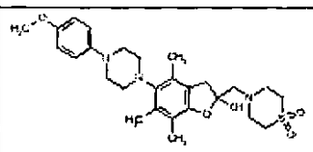
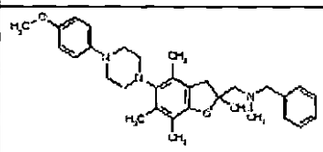
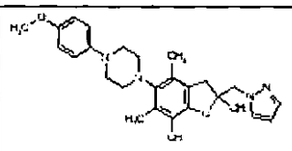
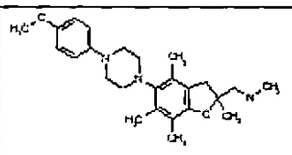
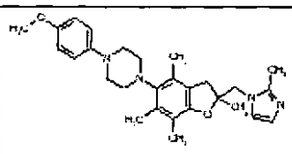
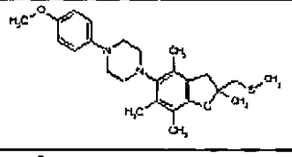
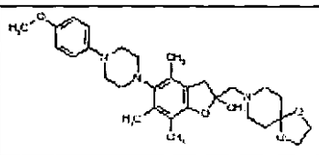
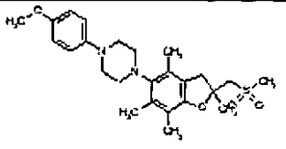
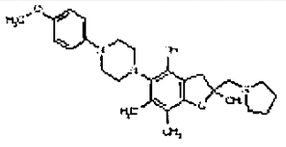
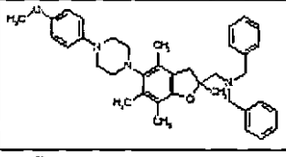
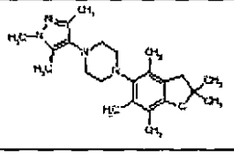
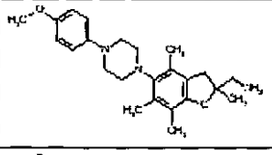
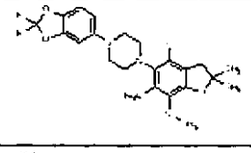
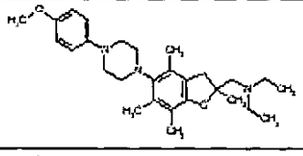
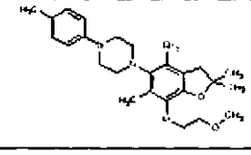
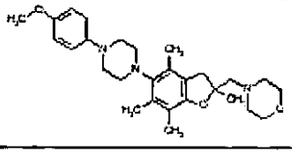
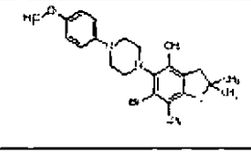
[Tabla 4]

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
61		71	
62		72	
63		73	
64		74	
65		75	
66		76	
67		77	
68		78	
69		79	
70		80	

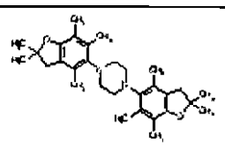
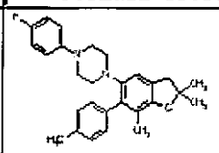
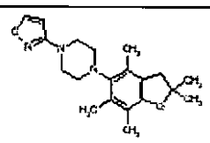
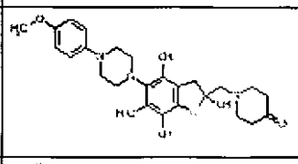
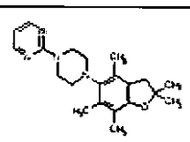
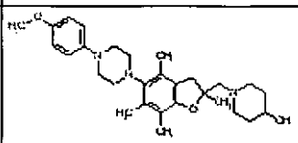
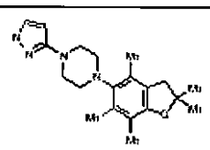
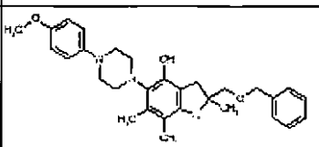
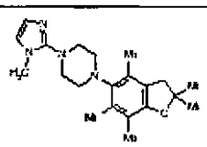
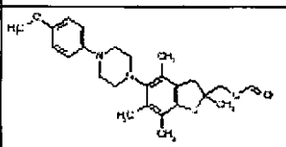
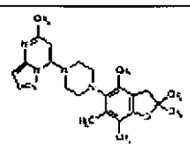
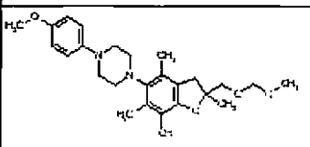
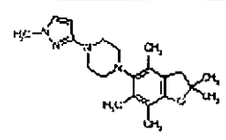
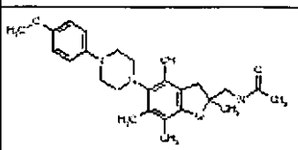
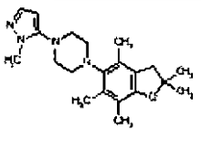
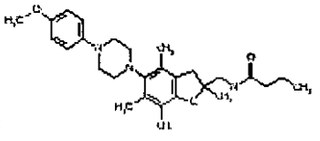
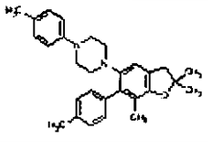
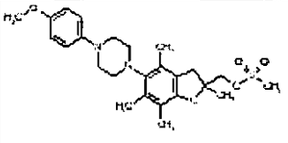
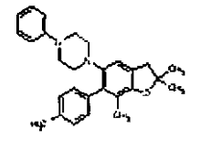
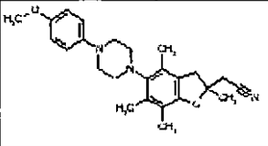
[Tabla 5]

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
81		91	
82		92	
83		93	
84		94	
85		95	
86		96	
87		97	
88		98	
89		99	
90		100	

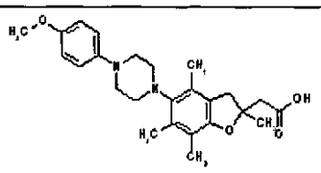
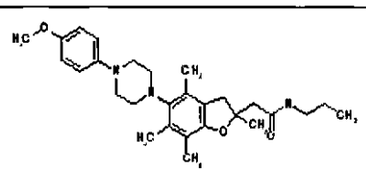
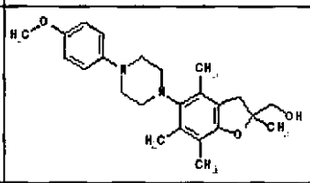
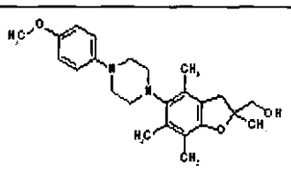
[Tabla 6]

Ej. Nº	Fórmula estructural	Ej. Nº	Fórmula estructural
101		111	
102		112	
103		113	
104		114	
105		115	
106		116	
107		117	
108		118	
109		119	
110		120	

[Tabla 7]

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
121		131	
122		132	
123		133	
124		134	
125		135	
126		136	
127		137	
128		138	
129		139	
130		140	

[Tabla 8]

Ej. N°	Fórmula estructural
141	
142	
143	
144	

Ejemplo de Ensayo 1

Actividad promotora de la neogénesis neuronal en un cultivo mixto de células gliales de ratas

Método de ensayo:

Se extrae el hipocampo y la corteza cerebral de una rata SD de tres días de edad. Por el uso de un kit de líquido de dispersión para células neuronales (MB-X9901, fabricado por SUMITOMO BAKELITE CO., LTD.), se preparó una suspensión celular y luego se sembró en una placa de 96 pocillos recubierta con colágeno de Tipo I (4860-010, fabricado por Asahi Techno Glass Co., Ltd.) a 10^5 células/pocillo. Bajo la condición de

37°C y CO_2 5%, lás células se cultivaron durante cuatro días en un medio de crecimiento (D-MEM/F12 con FBS 10%, que comprendía PS).

Luego del cultivo, el medio se intercambió con un medio para diferenciación (D-MEM/F12, que comprendía PS), se agregó con rhIGF-1 (R&D Systems, 291-G1-250, concentración final de 100 ng/ml) y el compuesto a 1μM, seguido por cultivo adicional durante tres días. Las células cultivadas se fijaron con paraformaldehído-PBS 4% (fabricado por MUTO PURE CHEMICALS CO., LTD.) y se sometieron a penetración de membrana por el uso de Triton X-100 PBS 0,1%, seguido por bloqueo con solución Block Ace (UK-B80, fabricado por Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.). Como un anticuerpo principal, se utilizó un anticuerpo beta-tubulina anti-neuron-specific clase III (R&D Systems, MAB1195, clon Tuj-1) luego de disolución a 1000x. Como un anticuerpo secundario, se utilizó 2 Fragment Sheep anti-ratón Ig, vinculado con HRP (ab') (Amersham Biosciences, NA9310) luego de disolución a 1000x. Para el proceso de lavado, se utilizó un lavador de placas (BIO-TEK INSTRUMENTS ELX405). Para una reacción cromogénica, la reacción se llevó a cabo durante 10 minutos por el uso de TMB Microwell Peroxidase

Substrate System (Kirkegaard & Perry Laboratories, 50-76-00), seguido por la terminación de la reacción de acuerdo con la adición de ácido fosfórico 1M. Por el uso del lector de placa (Labsystems Multiskan BICHROMATIC), se midió la absorbancia a 450 nm.

La absorbancia para el caso en que no se agrega compuesto (es decir, control, sólo rhIGF-1) fue del 100%, y la relación de aumento de la absorbancia para la adición del compuesto (es decir, compuesto + rhIGF-1) en comparación con el control se obtuvieron en la misma forma descripta como el % de control. La actividad de cada compuesto para promover la diferenciación neuronal que se mide de acuerdo con el método anterior se resume en las Tablas 9 y 10.

[Tabla 9]

Ejemplo N°	Relación de Aumento de la Absorbancia (% de control)
1	407
2	432
5	488
6	>500
7	325
8	242
9	228
11	159

12	336
13	265
15	332
16	344
17	216
19	278
20	187
21	212
22	389
32	>500
35	182
37	>500
38	294
40	341
41	>500

[Tabla 10]

Ejemplo N°	Relación de Aumento de la Absorbancia (% de control)
45	205
46	221
47	>500
48	>500
55	>500
56	>500
59	478
61	>500
62	>500
65	>500
87	256
90	>500
92	457

95	405
97	439
101	>500
102	347
108	282
116	276
117	100
133	>500
137	>500
143	>500
144	>500

Ejemplo de Ensayo 2

Actividad para inhibir la degradación de la proteína Akt en cultivos mixtos de células gliales de ratas

Método de ensayo:

Las células gliales mixtas utilizadas en el Ejemplo de Ensayo 1 se sembraron en una placa de 6 pocillos recubierta con colágeno de Tipo I (fabricado por Asahi Techno Glass Co., Ltd.) a 4×10^6 células/pocillo. Bajo la condición de 37°C y CO_2 5%, las células se cultivaron durante cuatro días en un medio de crecimiento (D-MEM/F12 con FBS 10%, que comprendía PS). Luego, el medio se intercambió con un medio libre de suero (D-MEM/F12, que comprendía PS) y las células se sometieron a hambruna durante 4 horas bajo la condición de 37°C y CO_2

5%.

Luego, se agregaron rhIGF-1 (R&D Systems, 291-G1-250, concentración final 100 ng/ml) y el compuesto para obtener 1 µM y se hicieron reaccionar en un incubador con un baño de agua a 37°C durante 10 minutos. Se aspiró el sobrenadante de cultivo, se agregaron 150 µl de RIPA (Tris-HCl 50 mM pH7,5, EDTA 5 mM, NaCl 100 mM, NaF 30 mM, difosfato de sodio 5mM, pepstatina A 137 mg/l, aprotinina 2,5 KIU/l, NP-40 1%, deoxicolato de sodio 6 mM, microcistina LR 1 µM, Z-Leu-Leu-Nva-H(aldehído) 1 µM, leupeptina 48 µM, 4-(2-aminoetil) bencensulfonil fluoruro-HCl 96 µM, ortovanadato de sodio 1 mM), y la reacción se terminó. Luego de la terminación de la reacción, el lisato celular se recuperó por el uso de un raspador de células sobre hielo. Finalmente, el lisato celular se centrifugó durante 30 minutos a 15000 rpm y el sobrenadante se tomó como un extracto celular.

Se recuperaron proteínas del extracto celular por el uso de ácido tricloroacético, y se cuantificaron de acuerdo con el método de Lowry. Se estableció una curva estándar con albúmina de suero bovino. Con base en los valores medidos, cada extracto celular se diluyó con RIPA para prepararlo en

concentración constante (10 µg/lado). Se llevó a cabo SDS-PAGE bajo una condición de reducción por el uso de acrilamida 10% (45 mA, 1,5 horas). Luego de la transferencia a una membrana PVDF (0,13 A, 1 hora), se llevó a cabo la reacción con un anticuerpo. Como anticuerpos principales, se utilizaron Akt (Cell Signaling, 9272) y ERK (Santa Cruz, sc-94) con la relación de disolución de 1000. Como un anticuerpo secundario, se utilizó anticuerpo anti conejo marcado con HRP (NA9340V, fabricado por Amersham) con la relación de disolución de 12500. Luego, por el uso de un reactivo ImmunoStar (291-55203, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), se llevó a cabo la detección de película de rayos X. La cuantificación de los resultados se llevó a cabo por el uso de GS-800 Calibrated Densitometer (fabricado por BioRad), y luego la resistencia de la banda se convirtió en los numerales por la multiplicación de la absorbancia que se originó a partir de las bandas de Akt y ERK-1&2 por el área. Akt se calibró con ERK para dar los valores numéricos.

La actividad inhibitoria sobre la degradación de Akt se expresó como una relación de inhibición. Específicamente, el caso en que no se agregó ni el compuesto ni rhIGF-1 (sin adición)

es del 100% y el caso en que sólo se agregó rhIGF-1 es del 0%, y, entonces, con el valor medido a partir del compuesto □rhIGF-1, se obtuvo la relación de inhibición.

Relación de inhibición (%) = [(compuesto□rhIGF-1) - (rhIGF-1)] ÷ [(sin adición) - (rhIGF-1)] × 100

La actividad inhibitoria de cada compuesto sobre la degradación de la proteína, que se había medido por el método descripto con anterioridad, se indica en la Tabla 11.

[Tabla 11]

Ejemplo N°	Inhibición de la degradación de Akt (%)
1	73,3
17	73,3
20	73,9
21	121,3
22	73,9
47	55,2
65	121,0

A partir de los resultados anteriores, se ha descubierto que el Compuesto (I) de la presente invención tiene una actividad promotora de la neurogénesis y una actividad inhibitoria de la proteína Akt, lo que indica la actividad realzadora de la señal IGF-1.

Ejemplo de Ensayo 3

Mejora de la función cognitiva en un ensayo de

reconocimiento de objetos nuevos

Métodos experimentales:

Se utilizaron ratones transgénicos hembra Tg2576 y crías de tipo salvaje de 8-9 meses de edad. Todos los animales se alojaron en una habitación en la que se mantenía una temperatura de 24±1°C con un ciclo de luz/oscuridad de 12-h. Las luces se encendían a las 7:00 a.m. Se proveían alimentos (Oriental Yeast Co. Tokyo, Japan) y agua corriente ad libitum.

Los ratones Tg2576 se dividieron en grupos de tratados y no tratados en un modo tal que ni el peso corporal ni el nivel de glucosa sanguíneo se diferenciaran significativamente entre los grupos (n=11-15). Los compuestos (10 mg/kg/día) o vehículo (metilcelulosa 0,5%, Wako Pure Chemical Industries Limited, Osaka, Japan) se administraron en forma oral a los ratones una vez al día durante 3 semanas. Luego de la alimentación forzada, se llevó a cabo el ensayo de reconocimiento de objetos nuevos. El procedimiento de ensayo consistió en tres sesiones: habituación, entrenamiento, y retención. En las sesiones de entrenamiento, el observador no fue informado del nombre del grupo o del número de animal (método ciego). Se habituaron 4-5 ratones a la caja (30x30x30

cm de alto), con 30 minutos de exploración en ausencia de objetos (sesión de habituación). Durante la sesión de entrenamiento, los objetos se colocaron en la esquina posterior de la caja. Luego, se colocó un ratón en otra esquina de la caja y se registró el tiempo total transcurrido durante la exploración de los dos objetos durante 5 minutos. Durante la sesión de retención, los animales se colocaron nuevamente en la misma caja 24 horas después de la sesión de entrenamiento, donde uno de los objetos familiares utilizado durante el entrenamiento se reemplazó con un objeto nuevo. Luego, se permitió a los animales explorar libremente durante 5 minutos y se registró el tiempo de exploración de cada objeto. Durante los experimentos, los objetos se utilizaron en forma contrabalanceada en términos de un efecto ambiental, su complejidad física y neutralidad emocional. Se utilizó un índice de preferencia (PI), una relación de la cantidad del tiempo transcurrido durante la exploración del objeto nuevo sobre el tiempo total transcurrido durante la exploración de ambos objetos, para medir la función cognitiva. Además, la relación de recuperación se calculó por la siguiente fórmula;

[Relación de recuperación] = [[PI de ratones Tg2576

tratados con cada compuesto] - [PI de ratones Tg2576 tratados con vehículo]] / [[PI de ratones de tipo salvaje] - [PI de ratones Tg2576 tratados con vehículo]]. × 100 (%)

En el cálculo, se excluyeron los animales que no hayan explorado ambos objetos en las sesiones de entrenamiento o retención. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

[Tabla 12]

Caso	Índice de preferencia (% de recuperación)
17	70,9
22	76,9
47	82,2

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

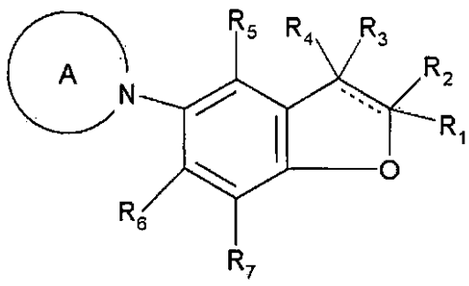
El Compuesto de la presente invención, sales o profármacos del mismo, tienen una actividad promotora de la neogénesis de las células neuronales y una actividad promotora de la neogénesis de las células neuronales excelentes, y además tienen poca fototoxicidad y una alta capacidad de transferencia al sistema nervioso central. Por lo tanto, son útiles como un agente para controlar la señal IGF, un agente para activar la proteína quinasa B, y como un agente para la

591

propilaxis y tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (por ej., enfermedad Alzheimer, etc.).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado por la siguiente Fórmula (I):



(I)

donde:

el Anillo A representa un anillo de piperazina opcionalmente sustituido, un anillo de morfolina opcionalmente sustituido, o un anillo de homopiperazina opcionalmente sustituido;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R_3 y R_4 son iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior halogenado o no halogenado;

R_5 a R_7 son iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente

sustituido, grupo hidrocarbonado cíclico alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, o acilo; y



representa un enlace simple o un enlace doble,

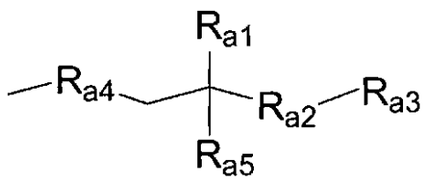
donde:

R_2 y R_3 no existen cuando átomos de carbono respectivamente contiguos a R^2 y R^3 forman un enlace doble, y no existe el caso en que todo R^1 a R^7 sean átomos de hidrógeno; y

R_1 y R_2 pueden formar un anillo junto con un átomo de carbono contiguo;

o una sal del mismo, **con la condición que:**

(a) el compuesto donde al menos uno de R_1 a R_7 es un sustituyente representado por la fórmula:



donde:

R_{a1} representa un hidroxi, o un amino que puede estar sustituido con alquilo C_{1-6};

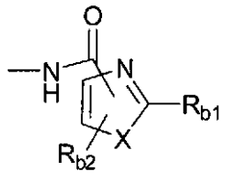
R_{a2} representa carbonilo o un metileno opcionalmente sustituido,

R_{a3} representa un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R_{a4} representa un enlace, o un metileno que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-5}, arilalquilo C_{5-15}, y espilocicloalquilo C_{3-5}; y

R_{a5} representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente;

(b) el compuesto donde al menos uno de R_5 y R_6 es un sustituyente representado por la fórmula:



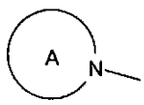
donde:

X representa un átomo de azufre o un átomo de oxígeno;

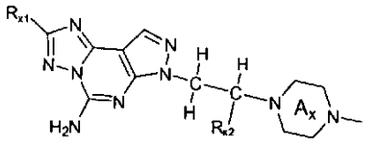
R_{b1} representa un sustituyente; y

R_{b2} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un anillo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno;

(c) el compuesto donde la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la fórmula:



donde:

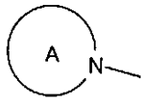
R_{x1} y R_{x2} son iguales o diferentes entre sí, y representan un sustituyente;

el Anillo A_x representa un anillo de piperazina que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo y alcoxialquilo;

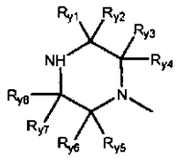
(d) el compuesto donde el anillo A representa un anillo de homopiperazina, y

representa un enlace doble;

(e) el compuesto donde la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la fórmula:

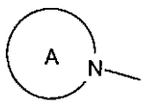


donde:

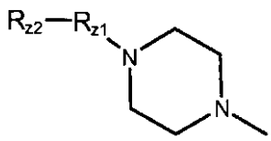
R_{y1} a R_{y8} son iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y

representa un enlace doble;

(f) el compuesto donde la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la fórmula:



donde:

R_{z1} representa alquileno C_{2-4};

R_{z2} representa un indol-3-ilo opcionalmente sustituido;

(g) los siguientes compuestos:

N-{[4-({Ciclohexil[3-metil-5-morfolina-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}-*N*-metil-β-alanina,

[3-Metil-5-morfolina-1-benzofuran-2-il]metanol,

Ciclohexil[3-metil-5-morfolina-1-benzofuran-2-il]metanol,

etiléster de *N*-{[4-({Ciclohexil[3-metil-5-morfolina-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}-*N*-metil-β-alanina,

2-[4-(6-Amino-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]acetamida,

1-[2-(Metoximetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina,

1-[6-Fluoro-2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-

5-il]piperazina,

[6-Fluoro-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]metanol,

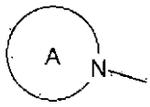
[5-(Piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]metanol, y

(h) 4-(2,3-dihidro-2,3,4,7-tetrametil-5-benzofuranil) morfolina **se excluyan**.

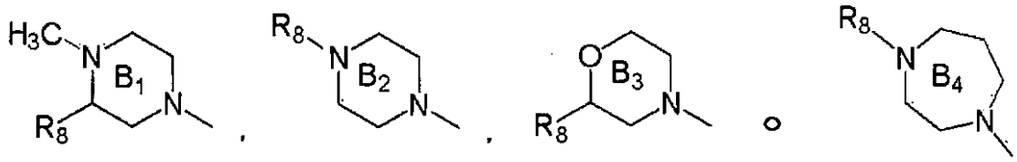
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque:

R_5 a R_7 son iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno, un hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, o acilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es cualquiera de las siguientes fórmulas:



donde:

R_8 es arilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido;

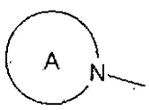
el Anillo B_1 es otro anillo de piperazina opcionalmente sustituido;

el Anillo B_2 es otro anillo de piperazina opcionalmente sustituido;

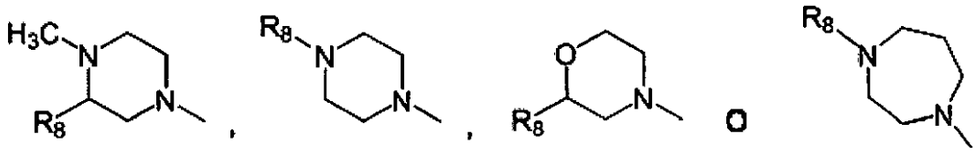
el Anillo B_3 es otro anillo de morfolina opcionalmente sustituido; y

el Anillo B_4 es otro anillo de homopiperazina opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es cualquiera de las siguientes fórmulas:



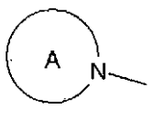
donde:

R_8 es:

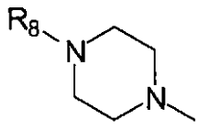
(1) arilo C_{6-14} que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxi, amino, y alquilamino C_{1-6}; (iv) alquiltio C_{1-6}; (v) alquilsulfonilo C_{1-6}; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfinilo C_{1-6}; y (ix) alquilcarbonilo C_{1-6}; o

(2) un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno, distinto a un átomo de carbono, y que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y fenilo que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6}.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la siguiente fórmula:



donde:

R_8 es un fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(1) un átomo de halógeno;

(2) alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno;

(3) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxi, amino, y dialquilamino C_{1-6};

(4) alquiltio C_{1-6};

(5) alquilsulfonilo C_{1-6};

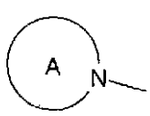
(6) ciano;

(7) carbamoilo;

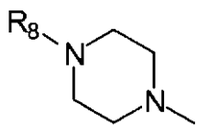
(8) alquilsulfinilo C_{1-6}; y

(9) alquilcarbonilo C_{1-6}.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la siguiente fórmula:



donde:

R_8 es un fenilo que está sustituido con 1 a 3 alcoxi C_{1-6}.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque:

representa un enlace simple.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque:

R_1 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi;

R_2 es:

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un hidroxi, amino, di-alquilamino C_{1-6}, (alquil C_{1-6})(bencil)amino, mono-alquilamino C_{1-6}, di-bencilamino, alquil C_{1-6} -carbonilamino, formiloxi, alquilsulfoniloxi C_{1-6}, ciano, carboxi, mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, alcoxi C_{1-6} que puede

estar sustituido con un sustituyente seleccionado de alcoxi C_{1-6} y fenilo, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, morfolina, 1,1-dióxidotiomorfolina, pirazolilo, imidazolilo sustituido con alquilo C_{1-6}, pirrolidinilo, piperidilo sustituido con oxo o hidroxi, y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]deca-8-ilo; o

R_1 y R_2 forman un anillo de ciclopentano o un anillo de tetrahidropirano junto con un átomo de carbono contiguo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque:

R_1 es alquilo C_{1-6}; y

R_2 es un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque:

R_3 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y

R_4 es un átomo de hidrógeno.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque:

R_3 y R_4 son un átomo de hidrógeno.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque:

R_5 es un átomo de hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido, y contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno distintos a un átomo de carbono;

R_6 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido, y contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno distintos a un átomo de carbono, o un átomo de halógeno, y

R_7 es un átomo de hidrógeno, hidroxi, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, o alquilcarbonilo C_{1-6}.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque:

R_5 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo sustituido con dialquilamino C_{1-6}, o furilo;

R_6 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, fenilo sustituido con alquilo C_{1-6}, piridilo, o un átomo de halógeno; y

R_7 es un átomo de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi, alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6}, o alquilcarbonilo C_{1-6}.

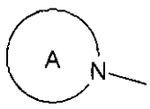
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque:

R_5 es alquilo C_{1-6};

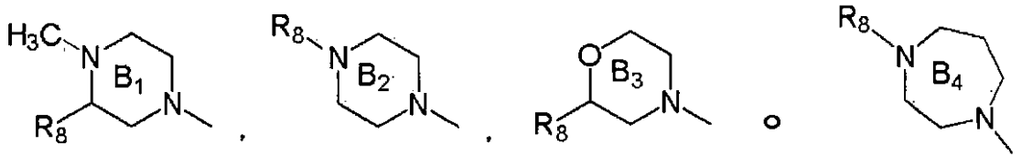
R_6 es alquilo C_{1-6}; y

R_7 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es cualquiera de las siguientes fórmulas:



donde:

R_8 es arilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido;

El Anillo B_1 es otro anillo de piperazina opcionalmente sustituido;

El Anillo B_2 es otro anillo de piperazina opcionalmente sustituido;

El Anillo B_3 es otro anillo de morfolina opcionalmente sustituido;

El Anillo B_4 es otro anillo de homopiperazina opcionalmente sustituido;

es un enlace simple;

R_5 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno distinto a un átomo de carbono;

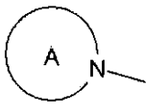
R_6 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, un anillo

606

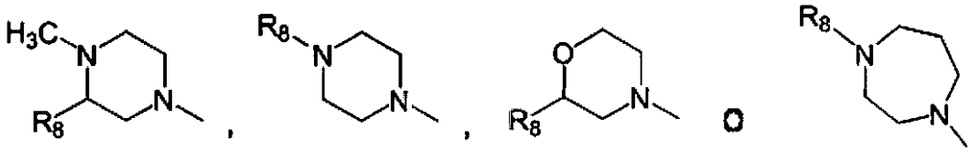
heterocíclico aromático sustituido, o un átomo de halógeno; y

R_7 es un átomo de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, o alquilcarbonilo C_{1-6}.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es cualquiera de las siguientes fórmulas:



donde:

R_8 es:

(1) arilo C_{6-14} que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxi, amino, y alquilamino C_{1-6}; (iv) alquiltio C_{1-6}; (v) alquilsulfonilo C_{1-6}; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii)

alquilsulfinilo C_{1-6}; y (ix) alquilcarbonilo C_{1-6}; o

(2) un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno, distinto a un átomo de carbono, y que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y fenilo que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6};



es un enlace simple;

R_1 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi;

R_2 es:

(1) un átomo de hidrógeno; o

(2) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un hidroxi, amino, di-alquilamino C_{1-6}, (alquil C_{1-6})(bencil)amino, mono-alquilamino C_{1-6}, di-bencilamino, alquil C_{1-6}-carbonilamino, formiloxi, alquilsulfoniloxi C_{1-6}, ciano, carboxi, mono-alquil C_{1-6}-carbamoilo, alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de alcoxi C_{1-6} y fenilo, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, morfolina,

1,1-dióxidotiomorfolina, pirazolilo, imidazolilo sustituido con alquilo C_{1-6}, pirrolidinilo, piperidinilo sustituido con oxo o hidroxi, y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]deca-8-ilo; o

R_1 y R_2 forman un anillo de ciclopentano o un anillo de tetrahidropirano junto con un átomo de carbono contiguo;

R_3 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y

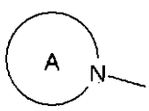
R_4 es un átomo de hidrógeno;

R_5 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo sustituido con dialquilamino C_{1-6}, o furilo;

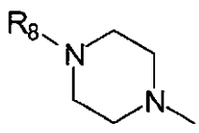
R_6 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, fenilo sustituido con alquilo C_{1-6}, piridilo, o un átomo de halógeno, y

R_7 es un átomo de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi, alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-6}, o alquilcarbonilo C_{1-6}.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la siguiente fórmula:



donde:

R_8 es un fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(1) un átomo de halógeno;

(2) alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno;

(3) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxi, amino, y dialquilamino C_{1-6};

(4) alquiltio C_{1-6};

(5) alquilsulfonilo C_{1-6};

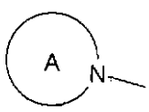
(6) ciano;

(7) carbamoilo;

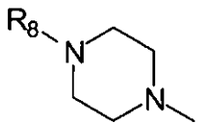
(8) alquilsulfinilo C_{1-6}; y

(9) alquilcarbonilo C_{1-6}.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la siguiente fórmula:



donde:

R_8 es un fenilo que está sustituido con 1 a 3 alcoxi C_{1-6};

$\overline{\cdots\cdots}$

es un enlace simple;

R_1 es alquilo C_{1-6};

R_2 es un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un hidroxi;

R_3 y R_4 son un átomo de hidrógeno;

R_5 es alquilo C_{1-6};

R_6 es alquilo C_{1-6}; y

R_7 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}.

19.

1-(4-Metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina o una sal del mismo.

20.

1-(4-Metoxifenil)-4-[(2R)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina o una sal del mismo.

21.

1-(4-Metoxifenil)-4-[(2S)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihi

dro-1-benzofuran-5-il]piperazina o una sal del mismo.

22.

1-(4-Metoxifenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina o una sal del mismo.

23.

1-(4-Etoxifenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina o una sal del mismo.

24.

(-)-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol o una sal del mismo.

25.

(+)-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol o una sal del mismo.

26. Un profármaco del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.

27. Una composición farmacéutica caracterizado porque comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o un profármaco del mismo.

28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, caracterizado porque es un modulador de la señal IGF-1 o un activador de la proteína quinasa B.

29. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, caracterizado porque es un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades del sistema nervioso central.

30. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, caracterizado porque es un agente profiláctico o terapéutico para la enfermedad de Alzheimer.

31. Un método para prevenir o tratar enfermedades del sistema nervioso central, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27 a un mamífero.

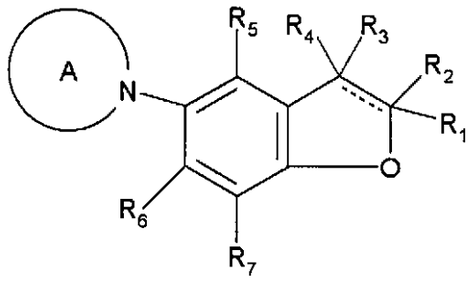
32. Un método para prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27 a un mamífero.

33. Uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o un profármaco del mismo para producir un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades del sistema nervioso central.

34. Uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 25 o un profármaco del mismo para producir un agente profiláctico o terapéutico para la enfermedad de Alzheimer.

RESUMEN

La presente invención provee un compuesto representado por la siguiente Fórmula (I):



(I)

donde:

El Anillo A representa un anillo de piperazina opcionalmente sustituido, un anillo de morfolina opcionalmente sustituido, o un anillo de homopiperazina opcionalmente sustituido;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R_3 y R_4 son iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior halogenado o no halogenado;

R_5 a R_7 son iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente

sustituido, grupo hidrocarbonado cíclico alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, o acilo; y



representa un enlace simple o un enlace doble, o una sal del mismo.

616

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2010/054286

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D307/79 C07D307/80 C07D307/81 C07D405/04 C07D405/12
C07D405/14 C07D407/04 C07D407/12 C07D413/04 C07D413/12
C07D417/12 C07D493/10 A61K31/496 A61K31/5377 A61K31/551

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 411 052 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP] TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 21 April 2004 (2004-04-21) claim 1 claims 31, 39, 42 page 9	1-34
Y	EP 1 481 679 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP] TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 1 December 2004 (2004-12-01) claim 1 claims 11-23 page 2	1-34

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 June 2010	18/06/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Lécaillon, Jennifer

617

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2010/054286

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 136 477 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]) 26 September 2001 (2001-09-26) claim 1 claims 40, 43, 44 page 9	1-34
A	US 2007/099933 A1 (HEINRICH TIMO [DE] ET AL) 3 May 2007 (2007-05-03) claim 1, pages 1 and 5, and examples.	1-34
A	WO 2006/072430 A1 (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]; GMEINER PETER [DE]; HUEBNER HARALD [DE) 13 July 2006 (2006-07-13) Claim 1, page 3 and examples.	1-34
A	WO 98/55454 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]; OHKAWA SHIGENORI [JP]; SETOH MASA) 10 December 1998 (1998-12-10) claims 1, 16, 18	1-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/JP2010/054286

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1411052 A1	21-04-2004	CA 2452596 A1	16-01-2003
		WO 03004485 A1	16-01-2003
		US 2004167171 A1	26-08-2004
		US 2007149558 A1	28-06-2007
EP 1481679 A1	01-12-2004	AU 2003211261 A1	16-09-2003
		CA 2477903 A1	12-09-2003
		CN 1638763 A	13-07-2005
		WO 03074046 A1	12-09-2003
		US 2006241168 A1	26-10-2006
		US 2005148650 A1	07-07-2005
EP 1136477 A1	26-09-2001	AT 261435 T	15-03-2004
		AU 1414600 A	26-06-2000
		CA 2352786 A1	15-06-2000
		CN 1333764 A	30-01-2002
		DE 69915508 D1	15-04-2004
		DE 69915508 T2	27-01-2005
		ES 2213407 T3	16-08-2004
		HU 0105480 A2	28-11-2002
		WO 0034262 A1	15-06-2000
		JP 2009185049 A	20-08-2009
		NO 20012726 A	31-07-2001
		PT 1136477 E	31-08-2004
		US 6479536 B1	12-11-2002
US 2007099933 A1	03-05-2007	AU 2004249372 A1	29-12-2004
		BR PI0411533 A	01-08-2006
		CA 2529299 A1	29-12-2004
		CN 1805953 A	19-07-2006
		DE 10326939 A1	05-01-2005
		EP 1633741 A1	15-03-2006
		WO 2004113326 A1	29-12-2004
		JP 2006527707 T	07-12-2006
		KR 20060010839 A	02-02-2006
		MX PA05013538 A	09-03-2006
WO 2006072430 A1	13-07-2006	AU 2005324107 A1	13-07-2006
		BR PI0519485 A2	03-02-2009
		CA 2576332 A1	13-07-2006
		CN 101027294 A	29-08-2007
		DE 102004063797 A1	13-07-2006
		DK 1761524 T3	07-04-2008
		EA 200701366 A1	28-02-2008
		EP 1761524 A1	14-03-2007
		ES 2297767 T3	01-05-2008
WO 2006072430 A1		HK 1100845 A1	08-08-2008
		HR 20080075 T3	31-03-2008
		JP 2008526700 T	24-07-2008
		KR 20070102673 A	19-10-2007
		PT 1761524 E	21-02-2008
		US 2008194539 A1	14-08-2008
		ZA 200701972 A	30-04-2008
WO 9855454 A2	10-12-1998	AU 7550398 A	21-12-1998
		CA 2291026 A1	10-12-1998
		EP 0988289 A2	29-03-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/JP2010/054286

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 7008950 B1	07-03-2006

620

PATENT COOPERATION TREATY PCT/JP2010/054286

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

KOBAYASHI, Hiroshi
ABE, IKUBO & KATAYAMA, Fukuoka Bldg. 9th Fl.,
8-7, Yaesu 2-chome, Chuo-ku, Tokyo
1040028
JAPON

Date of mailing *(day/month/year)*
15 August 2011 (15.08.2011)

Applicant's or agent's file reference
PCT10-0001

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/JP2010/054286

International filing date *(day/month/year)*
09 March 2010 (09.03.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
TSUKAMOTO, Tetsuya
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85,
Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka
5328686
Japan

State of Nationality: JP
State of Residence: JP
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
TSUKAMOTO, Tetsuya
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85,
Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka
5320024
Japan

State of Nationality: JP
State of Residence: JP
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 70 10

Authorized officer
HARA Megumi
e-mail pt08.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 08

Form PCT/IB/306 (January 2009) 1/T2CJWAE10

621

PATENT COOPERATION TREATY PCT/JP2010/054286

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

KOBAYASHI, Hiroshi
ABE, IKUBO & KATAYAMA, Fukuoka Bldg. 9th Fl.,
8-7, Yaesu 2-chome, Chuo-ku, Tokyo
1040028
JAPON

Date of mailing *(day/month/year)*
15 August 2011 (15.08.2011)

Applicant's or agent's file reference
PCT10-0001

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/JP2010/054286

International filing date *(day/month/year)*
09 March 2010 (09.03.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
WAKABAYASHI, Takeshi
12B Downing Square, Guilderland, New York
12084
United States of America

State of Nationality: JP
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☒ the residence

Name and Address
WAKABAYASHI, Takeshi
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 26-1,
Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa 2510012
Japan

State of Nationality: JP
State of Residence: JP
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 70 10

Authorized officer
HARA Megumi
e-mail pt08.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 08

622

PATENT COOPERATION TREATY PCT/JP2010/054286

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

KOBAYASHI, Hiroshi
ABE, IKUBO & KATAYAMA, Fukuoka Bldg. 9th Fl.,
8-7, Yaesu 2-chome, Chuo-ku, Tokyo
1040028
JAPON

Date of mailing *(day/month/year)*
15 August 2011 (15.08.2011)

Applicant's or agent's file reference
PCT10-0001

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/JP2010/054286

International filing date *(day/month/year)*
09 March 2010 (09.03.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
OHRA, Taiichi
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85,
Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka
5328686
Japan

State of Nationality: JP
State of Residence: JP
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
OHRA, Taiichi
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 26-1,
Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa 2510012
Japan

State of Nationality: JP
State of Residence: JP
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 70 10

Authorized officer
HARA Megumi
e-mail pt08.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 08

623

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

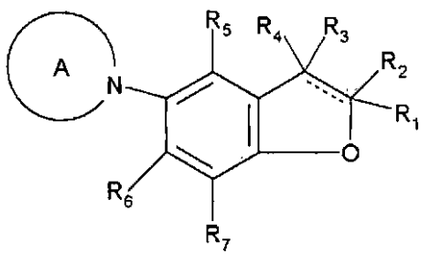
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: **C07D 307/079**
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** **2009-056719** **10/03/2009** **JP**	(72) Inventor(es) **TETSUYA TSUKAMOTO Y OTROS**
	(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 10/10/2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 09/03/2010 No. de solicitud PCT/JP2010/054286	(87) Publicación internacional Fecha: 16/09/2010 N° publicación: ***WO 2010/104194 A1***

(54) Titulo: **DERIVADOS DE BENZOFURANO**

Resumen:

La presente invención provee un compuesto representado por la siguiente Fórmula (I):



(I)

donde:

El Anillo A representa un anillo de piperazina opcionalmente sustituido, un anillo de morfolina opcionalmente sustituido, o un anillo de homopiperazina opcionalmente sustituido;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R_3 y R_4 son iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior halogenado o no halogenado;

R_5 a R_7 son iguales o diferentes entre sí, y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, grupo hidrocarbonado cíclico alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, o acilo; y

---------- representa un enlace simple o un enlace doble, o una sal del mismo.

624

Sobre

con

Arte

625

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0073177

Bogotá D.C., Julio 29 de 2011 - 14:07:58

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764161	29/07/2011	2.830.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00	20.000.00
				$20.000.00

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-106899- -00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:49:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 628

COLOI 14656 - 841 079-0

626

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0078835

Bogotá D.C., Agosto 16 de 2011 - 17:18:01

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764091	16/08/2011	55.696.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	1608 N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL	86.000.00	86.000.00
				$86.000.00

SON: **OCHENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-106899- -00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:49:27 Dep. 2020 D!R.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 628

COLO: 14656 8411-079-0

627

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0078861

Bogotá D.C., Agosto 16 de 2011 - 17:18:01

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764091	16/08/2011	55.696.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	93 TASA ANUAL MANTENIMIENTO MODELO DE UTILIDAD	180.000.00	180.000.00
				$180.000.00

SON: **CIENTO OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-106899- -00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:49:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 628

Cod: 14656 - 841 - 079 - 0

628

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0078948

Bogotá D.C., Agosto 16 de 2011 - 17:18:01

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764091	16/08/2011	55.696.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1614 TASA ANUAL A#OS 17 a 20 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE D	935.000.00	935.000.00
				$935.000.00

==========

SON: **NOVECIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-106899- -00000-0000
Fecha: 2011-08-23 11:49:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 628

COL0: 14606-841-079-0

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-106899- -00000-0000
Fecha: 2011-08-23 11:49:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 628

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILI.**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☑ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐