

05.129098

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 05.129098-00003-0000

Fecha: 2008-03-11 16:53:17 Dep. 2020 NULCREACION
 Tra. 11 PATENTE/II Evt: 379 FASENACIONAL
 Act. 329 C/OINFORMACION Folios. 580

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1 SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material☒ Modificación a una solicitud

2 SOLICITANTE

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,
JapónDomicilio: Osaka,
JapónTeléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70
E-mail: clientes@camyp.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3 REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Emilio FERRERO

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: 438.019 TP 31.929

4 Número de expediente: 05.129.098

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Se presenta nueva memoria descriptiva y nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 36

reivindicaciones para corregir errores tipográficos. Para que se realice el examen de patentabilidad sobre el mismo.

6 Comprobante de pago No. 08-18.490 Fecha: 03 de marzo de 2008

7 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa por valor de \$103.000
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8 NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

1415
1389

MODULADOR DEL RECEPTOR CANABINOIDE

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico de 5 miembros fusionados en anillo de benceno, especialmente un derivado de benzofurano como un modulador del receptor canabinoide, y una composición farmacéutica que contiene el mismo.

Antecedentes de la Invención

Los receptores canabinoides pertenecen al receptor conjugado de proteína G que tiene los siete dominios transmembranosos. Entre estos, el receptor CB1 se distribuye predominantemente en el sistema nervioso central, de cuya existencia se conoce por Devane W A y colaboradores, (Modular Pharmacology, 34, 605-613 (1988)). El receptor CB2, el cual tiene una distribución de célula en el sistema inmune y en los tejidos periféricos, se ha descubierto por Munro S y colaboradores, (Nature, 365, 61-65 (1993)). El receptor CB1 y receptor CB2 muestran 48% de fonología. El 97 - 99% de secuencia de aminoácido de receptor CB1 se mantiene en rata, ratón y humano.

En el cerebro, el receptor CB1 existe predominantemente en el hipocampo, estriato, sustancia nigra, área anterior al cerebro basal, bulbo olfativo y cerebelo, y un poco en el tallo del cerebro, médula y tálamo. El receptor CB1 se localiza en la presinapsa, y se considera que controla inevitablemente la liberación de neurotransmisores (Trends Pharmacological Sciences, 22, 565-572 (2001)). Para el

1390
1416

receptor CB1, son bien conocidos cuatro tipos de agonistas, esto es, cannabinoides clásicos de derivados de tetrahidrocanabinol (THC) los cuales son anillos dibenzopiran, cannabinoides no clásicos los cuales son derivados bicíclicos y tricíclicos preparados por desdoblamiento de los anillos piran de la estructura THC, indoles de aminoalquilo, y derivados de ácido araquidónico tales como anandamida el cual se conoce como un agonista endógeno (Science, 258, 1946-1949 (1992)).

El WIN55, 212-2, un agonista del receptor canabinoide, ha sido reportado para inhibir la muerte de célula neural basada en isquemia cerebral (Journal of Neuroscience, 19, 2987-2995 (1999)). La acción se cree que se provoca por la inhibición de la liberación de ácido glutámico a través de la activación del receptor CB1 en la presinapsa de neuron de ácido glutámico. Además, la anandamida que es un ligando endógeno ha sido reportado para mostrar acción inhibitoria en muerte de célula neural después de lesión en el cerebro (Nature, 413, 527-531 (2001)). Además, Baker y colaboradores, han reportado que el WIN55, 212-2, JWH-133, THC y metanandamida, que son agonistas del receptor canabinoide, mejoran el temblor o espasticidad en el modelo animal de esclerosis múltiple (Nature, 404, 84 (2000)).

Los trastornos cerebrovasculares son el 2^{do} ó 3^{er} caso que lleva a muerte en Japón, EUA y Europa, y el 1^{er} caso que lleva a efectos posteriores serios de enfermedades, que incurrir en una pérdida médica grande. En la actualidad, el tratamiento activo para resolver la etiología (tPA, etc.) se realiza por algunos de los pacientes que sufren de

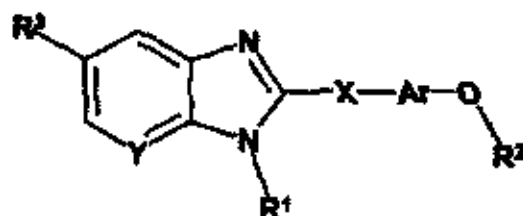
139/
1417

embolia en el cerebro y trombosis cerebral, pero esto se puede aplicar solamente a algunos porcentajes de pacientes debido al tiempo limitado para el tratamiento. En la mayoría de los casos, solamente se ha realizado la terapia de mantenimiento de inhibición de edema cerebral y recurrencia o alargamiento de supresión (trombolíticos), pero los fármacos efectivos para el tratamiento de la etiología o protección del cerebro no se han desarrollado. Así, se han tratado muchos fármacos que tienen varios mecanismos (por ejemplo, antagonista de glutamato, antagonista de calcio, antioxidante, etc.), pero la mayoría de ellos han fallado en las pruebas clínicas.

Se han estudiado la eficacia de la terapia de hipotermia de cerebro como una terapia de protección del cerebro, con aumento del sistema de cuidado intensivo por infarto cerebral. La terapia de hipotermia de cerebro es una terapia que mantiene la temperatura del cerebro (temperatura cerebral) baja como 32 a 33°C, lo cual tiene efectos de protección del cerebro prominentes. Por lo tanto, esta terapia ha estado atrayendo la atención. Sin embargo, esta terapia requiere cuidado intensivo 24 horas mediante instalaciones de tratamiento intensivo y mucho personal, lo cual hace esto difícil para ser aceptado como una terapia general.

Por otro lado, los siguientes compuestos se han reportado como un compuesto el cual tiene un grupo aminoacilo en el anillo de benceno de un heterociclo bicíclico en el cual el benceno se fusionó con un heterociclo de 5 miembros.

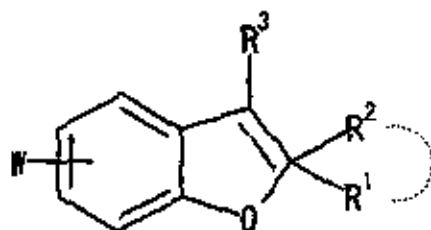
1) Un compuesto representado por la siguiente fórmula



1392
1418

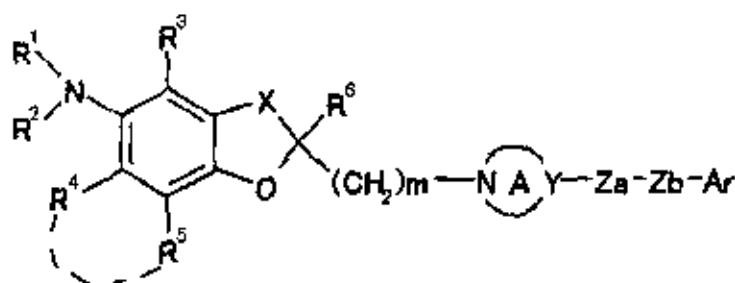
[en donde, R^3 es un grupo acilamino, etc.] (Folleto de WO02/085866) el cual tiene acción analgésica.

2) Un compuesto representado por la siguiente fórmula



[en donde, W es un grupo acilamino, etc.] el cual tiene acción proliferante y diferenciación en las células madre o células precursoras de neuronas (JP-A-2002-348239).

3) Un compuesto representado por la siguiente fórmula



[en donde, el grupo NR^1R^2 es un grupo aminoacilo, etc.] el cual tiene acción de regulación del canal de sodio (Folleto de WO98/08842).

Descripción de la Invención

Los trastornos cerebrovasculares están ampliamente clasificados en infarto cerebral, hemorragia cerebral y hemorragia subaracoidal. Para el tratamiento, un tiempo de espera de confirmación para un diagnóstico apropiado por rayos X, CT o diagnóstico formador de imágenes MRI se requiere, que limita la ventana de tiempo del tratamiento.

1393
14-19

sin embargo, un agonista del receptor canabinoide puede resolver el problema en una ventana de tiempo para el tratamiento ya que no es selectivo para un cierto tipo de enfermedad. Además, el agonista del receptor canabinoide se espera que sea un agente útil para prevenir, tratar o diagnosticar trastornos cerebrovasculares tales como infarto cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoide, etc., o lesión de cabeza, o varias enfermedades inflamatorias. Además, elimina la necesidad de un sistema de cuidado intensivo pesado por la instalación de tratamiento intensivo y el personal que se requiere normalmente en la terapia de hipotermia, pero se espera que ejerza efectos protectores del cerebro equivalentes a la terapia de hipotermia.

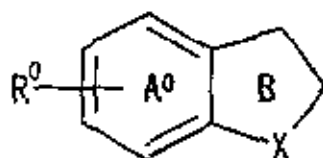
Por lo tanto, el objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto heterocíclico de 5 miembros fusionado al anillo de benceno, que tiene una excelente acción modulante en la función del receptor canabinoide.

Los presentes inventores han hecho estudios extensivos para solucionar los problemas anteriores, y como resultado, han encontrado inesperadamente que los compuestos representados por las Fórmulas (I₀), (I), (I') y (I'') que tienen un grupo aminoacilo en el grupo heterocíclico de 5 miembros fusionado al benceno, tiene una acción modulante excelente en la fusión del receptor canabinoide, para completar la presente invención.

Esto es, la presente invención proporciona lo siguiente:

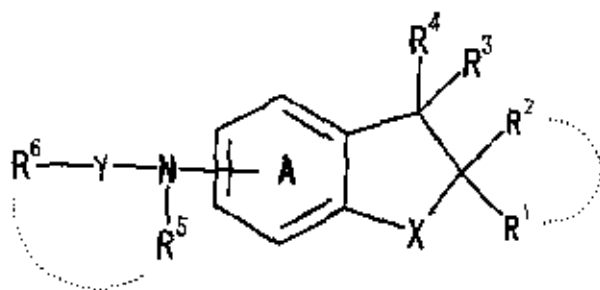
(1) un modulador receptor de canabinoide que contiene un compuesto representado por la fórmula (I₀)

1394
1420



en donde, X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente sustituido o un grupo imino opcionalmente sustituido, R^0 es un grupo acilamino opcionalmente sustituido, el anillo A^0 es un anillo de benceno el cual puede además tener un sustituyente además de R^0 , y el anillo B es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido, o una sal del mismo o un profármaco del mismo,

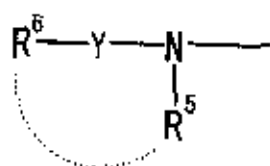
(2) el modulador como se describe en (1) en donde el compuesto representado por la Fórmula (I₀) o una sal del mismo o un profármaco del mismo es un compuesto representado por la fórmula (I)



en donde, X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente sustituido o un grupo imino opcionalmente sustituido, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo mercapto opcionalmente sustituido o un grupo amino opcionalmente sustituido, o R^2 y R^3 pueden tomarse

1395
1421

juntos para formar un enlace, o R^1 y R^2 pueden tomarse con el átomo de carbono adyacente para formar un anillo opcionalmente sustituido, Y es $-CO-$, $-SO-$, ó $-SO_2-$, R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido o un grupo amino opcionalmente sustituido, o R^5 y R^6 pueden tomarse con el átomo de carbono o átomo de azufre adyacente y átomo de nitrógeno para formar un anillo opcionalmente sustituido, y el anillo A es un anillo de benceno el cual puede además tener un substituyente además de un grupo representado por la siguiente fórmula



en donde, cada uno de los símbolos tiene el mismo significado como se describe arriba, o una sal del mismo o un profármaco del mismo,

(3) el modulador como se describe en (2) en donde R^1 y R^2 son un átomo de hidrógeno,

(4) el modulador como se describe en (2) en donde R^1 y R^2 son respectivamente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , con la condición de que R^1 y R^2 no son un átomo de hidrógeno al mismo tiempo,

(5) el modulador como se describe en (1) en donde el compuesto representado por la fórmula (I₀) o la sal del mismo es un agonista del receptor canabinoide,

(6) el modulador como se describe en (5) en donde el

1396
1422

receptor canabinoide es receptor canabinoide de tipo 1,

(7) el modulador como se describe en (1) en donde el compuesto representado por la fórmula (I₀) o la sal del mismo es un antagonista del receptor canabinoide,

(8) el modulador como se describe en (7) en donde el receptor canabinoide es receptor canabinoide de tipo 1,

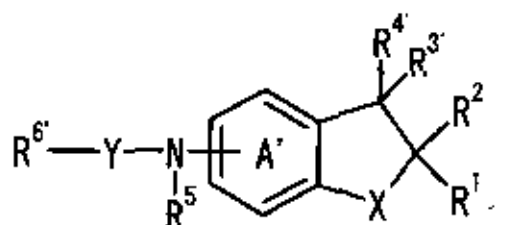
(9) el modulador como se describe en (1) en donde el compuesto representado por la fórmula (I₀) o una sal del mismo es un agonista del receptor canabinoide de tipo 2,

(10) el modulador como se describe en (1) el cual es un agente para prevenir, tratar o aliviar dolor agudo, trastornos cerebrovasculares, daño en la medula espinal, lesión en la cabeza, esclerosis múltiple, glaucoma, depresión, vómito, artritis, o asma,

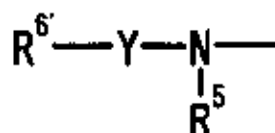
(11) el modulador como se describe en (1) el cual es un agente para prevenir o tratar trastornos de la memoria, enfermedades psiquiátricas, obesidad, enfermedades mentales, ansiedad, depresión, fármaco dependencia, Alzheimer, demencia o enfermedad de parkinson, o una ayuda para dejar de fumar,

(12) el modulador como se describe en (1) el cual es un agente para prevenir o tratar esclerosis múltiple, enfermedades neurodegenerativas, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, esofagitis de reflujo, COPD, psoriasis, enfermedades autoinmunes, rechazo al injerto, enfermedades alérgicas, dolor neuropático, virus de hepatitis o hipertensión, o un agente de inmunidad regulada,

(13) un compuesto representado por la fórmula (I')



en donde, X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente substituido o un grupo imino opcionalmente substituido, R^1 y R^2 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente substituido, un grupo heterocíclico opcionalmente substituido, un grupo hidroxilo opcionalmente substituido, un grupo mercapto opcionalmente substituido o un grupo amino opcionalmente substituido, o R^1 y R^2 pueden tomarse con el átomo de carbono adyacente para formar un anillo opcionalmente substituido, $R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente substituido, un grupo hidroxilo opcionalmente substituido, un grupo mercapto opcionalmente substituido o un grupo amino opcionalmente substituido, $R^{4'}$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente substituido, un grupo arilo opcionalmente substituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente substituido, Y es -CO-, -SO-, ó -SO₂-, R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente substituido, $R^{6'}$ es un grupo hidrocarburo opcionalmente substituido (con la condición de que ambos de R^1 y R^2 no son un átomo de hidrógeno, $R^{6'}$ no es un anillo de benceno), un grupo hidroxilo opcionalmente substituido o un grupo amino opcionalmente substituido, y el anillo A' es un anillo de benceno el cual puede además tener un substituyente en la adición a un grupo representado por la siguiente fórmula



en donde, cada uno de los símbolos tiene el mismo

1588
1924

significado como se describe arriba,

o una sal del mismo,

(14) el compuesto como se describe en (13) en donde R^1 y R^2 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente substituido, un grupo heterocíclico opcionalmente substituido, un grupo hidroxilo opcionalmente substituido, un grupo mercapto opcionalmente substituido o un grupo amino opcionalmente substituido,

(15) el compuesto como se describe en (13) en donde R^1 y R^2 son un átomo de hidrógeno,

(16) el compuesto como se describe en (13) en donde R^1 y R^2 son respectivamente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , con la condición de que R^1 y R^2 no son un átomo de hidrógeno al mismo tiempo,

(17) el compuesto como se describe en (13) en donde R^3 es un átomo de hidrógeno,

(18) el compuesto como se describe en (13) en donde R^4 es un grupo arilo C_6-14 opcionalmente substituido o un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros opcionalmente substituido,

(19) el compuesto como se describe en (13) en donde R^4 es un grupo fenilo opcionalmente substituido,

(20) el compuesto como se describe en (19) en donde R^4 es un grupo fenilo el cual puede ser substituido con un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente substituido o un grupo alcoxi C_{1-4} opcionalmente substituido,

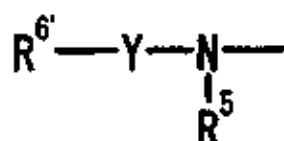
(21) el compuesto como se describe en (13) en donde Y es $-CO-$,

(22) el compuesto como se describe en (13) en donde R^5 es un átomo de hidrógeno,

(23) el compuesto como se describe en (13) en donde X es

un átomo de oxígeno,

(24) el compuesto como se describe en (13) en donde la posición 5 del heterociclo fusionado en la fórmula (I') está substituida por un grupo representado por la siguiente fórmula

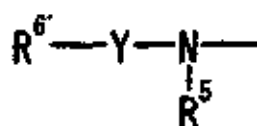


en donde, cada uno de los símbolos tiene el mismo significado como se describe arriba,

(25) el compuesto como se describe en (24) en donde la posición 7 del heterociclo fusionado en la fórmula (I') está además substituida por un grupo arilo C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₄ opcionalmente substituido,

(26) el compuesto como se describe en (25) en donde el grupo arilo C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₄ opcionalmente substituido es un grupo bencilo opcionalmente substituido,

(27) el compuesto como se describe en (13) en donde el anillo A' es un anillo de benceno el cual puede además tener 1 a 3 substituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente substituido, un grupo arilo C₆₋₁₂ opcionalmente substituido, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente substituido y un grupo acilo además de un grupo representado por la siguiente fórmula



en donde, cada uno de los símbolos tiene el mismo

significado como se describe arriba,

(28) el compuesto como se describe en (27) en donde la posición 7 del heterociclo fusionado en la fórmula (I₀) es substituido por un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente substituido, un grupo arilo C₆₋₁₂ opcionalmente substituido, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente substituido, o un grupo acilo,

(29) el compuesto como se describe en (27) en donde la posición 7 del heterociclo fusionado en la fórmula (I₀) está substituida por un grupo fenilo, un grupo furanilo, un grupo tienilo, un grupo pirídilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, o un grupo benzoilo, los cuales pueden ser substituidos, respectivamente,

(30) N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

(+)-N-((3R)-3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

N-(7-acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

N-(3-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

(+)-N-((3R)-7-acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

(+)-N-(tert-butil)-N'-((3R)-3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea,

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

N-(7-(3-dimetilaminofenil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

N-(3-hidroxipropil)-N'-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-

1401
1427

trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea,

N-((4-isopropil-3-(2-metoxietoxi)-4-isopropilfenil)-
4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il) -3,3-
dimetilbutanamida,

N-(7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-
benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

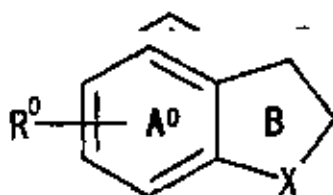
N-(3-(4-text-butilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-
dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida, o

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-3H-espiro(1-
benzofuran-2,1'-ciclopentan)-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

(31) un profármaco del compuesto como se describe en (13),

(32) un profármaco que comprende el compuesto como se
describe en (13) o un profármaco del mismo,

(33) un método para prevenir, tratar o aliviar dolor
agudo, trastornos cerebrovasculares, daño en la medula
espinal, lesión en la cabeza, esclerosis múltiple, glaucoma,
depresión, vómito, artritis, o asma, el cual se caracteriza
por administrar una cantidad efectiva de un compuesto
representado por la fórmula (I₀)

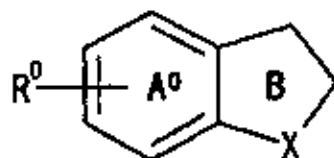


en donde, X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre
opcionalmente substituido o un grupo imino opcionalmente
substituido, R⁰ es un grupo acilamino, el anillo A⁰ es un
anillo de benceno el cual puede además tener un substituyente
además de R⁰, y el anillo B es un heterociclo opcionalmente
substituido de 5 miembros, o una sal del mismo o un
profármaco del mismo para un sujeto que necesite de tal

1402
1428

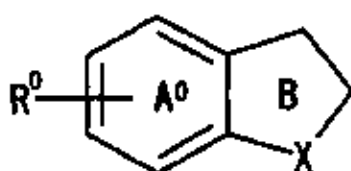
tratamiento,

(34) un método para prevenir o tratar trastornos de la memoria, enfermedades psiquiátricas, obesidad, enfermedades mentales, ansiedad, depresión, farmacodependencia, Alzheimer, demencia o enfermedad de Parkinson, o un método de ayuda para dejar de fumar, el cual se caracteriza por administrar una cantidad efectiva de un compuesto representado por la fórmula (I₀)



en donde, X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente sustituido o un grupo imino opcionalmente sustituido, R⁰ es un grupo acilamino, el anillo A⁰ es un anillo de benceno el cual puede además tener un sustituyente además de R⁰, y el anillo B es un heterociclo opcionalmente sustituido de 5 miembros, o una sal del mismo o un profármaco del mismo para un sujeto que necesite de tal tratamiento,

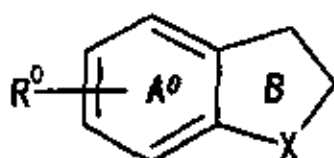
(35) un método para prevenir o tratar esclerosis múltiple, enfermedades neurodegenerativas, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, esofagitis de reflujo, COPD, psoriasis, enfermedades autoinmunes, rechazo al injerto, enfermedades alérgicas, dolor psicogénico, virus de hepatitis o hipertensión, o un método de inmunidad regulada, el cual se caracteriza por administrar una cantidad efectiva de un compuesto representado por la fórmula (I₀)



1403
1429

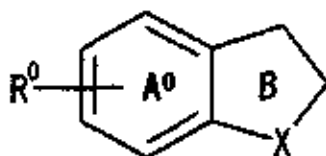
en donde, X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente substituido o un grupo imino opcionalmente substituido, R⁰ es un grupo acilamino, el anillo A⁰ es un anillo de benceno el cual puede además tener un substituyente además de R⁰, y el anillo B es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente substituido, o una sal del mismo o un profármaco del mismo para un sujeto que necesite de tal tratamiento,

(36) el uso de un compuesto representado por la fórmula (I₀)



en donde, X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente substituido o un grupo imino opcionalmente substituido, R⁰ es un grupo acilamino, el anillo A⁰ es un anillo de benceno el cual puede además tener un substituyente además de R⁰, y el anillo B es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente substituido, o una sal del mismo o un profármaco del mismo, para la manufactura de un agente para prevenir o tratar enfermedades cerebrovasculares agudas, daño en la medula espinal, lesión en la cabeza, esclerosis múltiple, glaucoma, depresión, vómito, artritis, o asma; o para la manufactura de un agente analgésico,

(37) el uso de un compuesto representado por la fórmula (I₀)

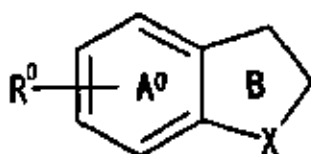


en donde, X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre

140A
1430

opcionalmente substituido o un grupo imino opcionalmente substituido, R^0 es un grupo acilamino, el anillo A^0 es un anillo de benceno el cual puede además tener un substituyente además de R^0 , y el anillo B es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente substituido, o una sal del mismo o un profármaco del mismo, para la manufactura de un agente para prevenir o tratar trastornos de la memoria, enfermedades psiquiátricas, obesidad, enfermedades mentales, ansiedad, depresión, farmacodependencia, Alzheimer, demencia o enfermedad de Parkinson, o una ayuda para dejar de fumar,

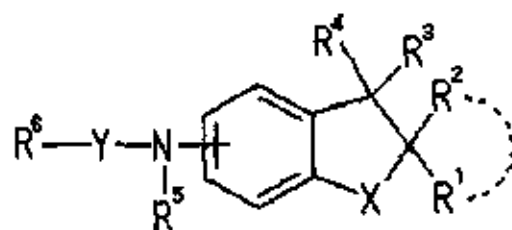
(38) el uso de un compuesto representado por la fórmula (I₀)



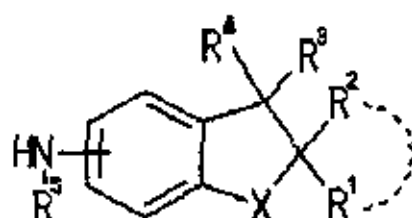
en donde, X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente substituido o un grupo imino opcionalmente substituido, R^0 es un grupo acilamino, el anillo A^0 es un anillo de benceno el cual puede además tener un substituyente además de R^0 , y el anillo B es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente substituido, o una sal del mismo o un profármaco del mismo, para la manufactura de un agente para prevenir o tratar esclerosis múltiple, enfermedades neurodegenerativas, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, oesofagitis de reflujo, COPD, psoriasis, enfermedades autoinmunes, rechazo al injerto, enfermedades alérgicas, dolor neuropático, virus de hepatitis o hipertensión, o un agente de inmunidad regulada, y

1405
1431

(39) un método para preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula



en donde, cada uno de los símbolos tiene el mismo significado como se describe a continuación, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula



en donde, X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente sustituido o un grupo imino opcionalmente sustituido,

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo mercapto opcionalmente sustituido o un grupo amino opcionalmente sustituido, o R^2 y R^3 pueden tomarse juntos para formar un enlace, o R^1 y R^2 pueden tomarse con el átomo de carbono adyacente para formar un anillo opcionalmente sustituido,

R^5 es un átomo de hidrógeno o un átomo de hidrocarburo opcionalmente sustituido, R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido o un grupo amino

1406
1432

opcionalmente substituido, o R^5 y R^6 pueden tomarse junto con el átomo de carbono adyacente o átomo de azufre y átomo de nitrógeno para formar un anillo opcionalmente substituido, y

el anillo A es un anillo de benceno el cual tiene además un substituyente además de un grupo representado por la fórmula $-NHR^5$ (en donde, cada uno de los símbolos tiene el mismo significado como se describe arriba), o una sal del mismo con,

R^6YL , $(R^6Y)_2O$ ó $R^6N=Y$ en donde, L es un grupo de partida, e Y es $-CO-$, $-SO-$, ó $-SO_2-$.

Además, como modalidades alternativas, la presente invención proporciona los siguientes:

(1') un modulador del receptor canabinoide que contiene el compuesto representado por la fórmula (I₀) o una sal del mismo o un profármaco del mismo,

(2') el modulador como se describe en (1') en donde el compuesto representado por la fórmula (I₀) o una sal del mismo o un profármaco del mismo es un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo o un profármaco del mismo,

(3') el modulador como se describe en (2') en donde R^1 y R^2 son respectivamente un átomo de hidrógeno,

(4') el modulador como se describe en (2') en donde R^1 y R^2 son respectivamente un grupo alquilo C_{1-4} ,

(5') el modulador como se describe en (2') en donde R^3 es un átomo de hidrógeno,

(6') el modulador como se describe en (2') en donde R^4 es un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente substituido o un heterociclo de 5 hasta 14 miembros opcionalmente substituidos,

(7') el modulador como se describe en (2') en donde R^5

1407
14-33

es un átomo de hidrógeno,

(8') el modulador como se describe en (2') en donde R^6 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido o un grupo amino opcionalmente sustituido, e Y es -CO-,

(9') el modulador como se describe en (2') en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo mercapto opcionalmente sustituido o un grupo amino opcionalmente sustituido,

(10') el modulador como se describe en (1') en donde X es un átomo de oxígeno,

(11') el modulador como se describe en (1') en donde R^0 está sustituido en la posición 5 del heterociclo fusionado en la fórmula (I₀),

(12') el modulador como se describe en (11') en donde el grupo arilo C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido es además sustituido en la posición 7 del heterociclo fusionado en la fórmula (I₀),

(13') el modulador como se describe en (1') en donde el anillo A⁰ es un anillo de benceno tiene además de 1 hasta 3 grupo alquilo C₁₋₆ además de R₀,

(14') el modulador como se describe en (1') en donde el compuesto representado por la fórmula (I₀) o una sal del mismo es un agonista del receptor canabinoide,

(15') el modulador como se describe en (14') en donde el receptor canabinoide es receptor canabinoide de tipo 1,

(16') el modulador como se describe en (1') en donde el compuesto representado por la fórmula (I₀) o una sal del

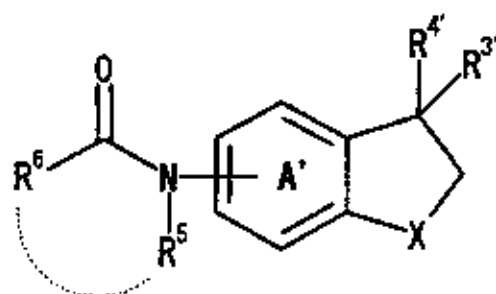
mismo es un antagonista del receptor canabinoide,

(17') el modulador como se describe en (16') en donde el receptor canabinoide es receptor canabinoide de tipo 1,

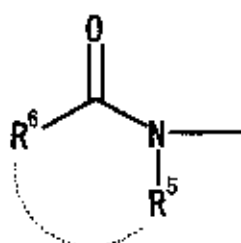
(18') el modulador como se describe en (1') el cual es un agente para prevenir o tratar trastornos cerebrovasculares agudos, daño en la medula espinal, lesión en la cabeza, esclerosis múltiple, glaucoma o asma,

(19') el modulador como se describe en (1') el cual es un agente para prevenir o tratar trastornos de la memoria, enfermedades psiquiátricas, u obesidad,

(20') un compuesto representado por al fórmula (I")



en donde, R^{3'} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo mercapto opcionalmente sustituido o un grupo amino opcionalmente sustituido, R^{4'} es un grupo arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, el anillo A' es un anillo de benceno el cual pueden tener substituyente adicional además de un grupo representado por la siguiente fórmula



1409
1435

en donde, cada uno de los símbolos tiene el mismo significado como se describe arriba), y otros símbolos tienen el mismo significado como se define en (2'), o una sal del mismo,

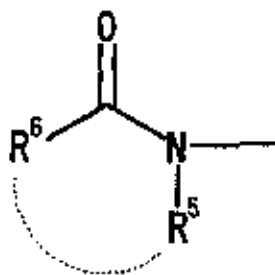
(21') el compuesto como se describe en (20') en donde R^3 es un átomo de hidrógeno,

(22') el compuesto como se describe en (20') en donde R^4 es un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico de 5 hasta 14 miembros opcionalmente sustituido,

(23') el compuesto como se describe en (20') en donde R^4 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido,

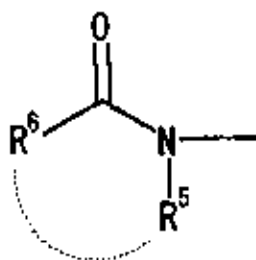
(24') el compuesto como se describe en (20') en donde X es un átomo de oxígeno,

(25') el compuesto como se describe en (20') en donde la posición 5 del heterociclo fusionado en la fórmula (I'') es sustituido por un grupo representado por la siguiente fórmula



en donde, cada uno de los símbolos tiene el mismo significado como se describe arriba,

(26') el compuesto como se describe en (20') en donde el anillo A es un anillo de benceno que tiene además 1 hasta 3 grupos alquilo C_{1-6} además de un grupo representado por la siguiente fórmula



en donde, cada uno de los símbolos tiene el mismo significado como se describe arriba,

(27') un profármaco del compuesto como se describe en (20'),

(28') un profármaco que comprende el compuesto como se describe en (20') o el profármaco como se describe en (27'),

(29') una composición farmacéutica que comprende el compuesto como se describe en (20') o el profármaco como se describe en (27') y un portador farmacéuticamente aceptable.

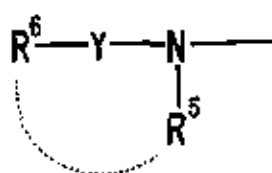
De conformidad con la presente invención, se proporciona un modulador del receptor canabinodice excelente. Además, se proporciona un compuesto novedosos representado por la fórmula (I') y (I'') arriba mencionada o una sal de las mismas.

Descripción Detallada de la Invención

El compuesto representado por la fórmula (I₀) o una sal del mismo [de aquí en adelante, esto puede abreviarse como compuesto (I₀).] es preferiblemente el compuesto representado por la fórmula (I) [de aquí en adelante, esto puede abreviarse como compuesto (I).] o una sal del mismo. Como se menciona arriba, los compuestos representados por la fórmula (I') y (I'') o una sal del mismo los cuales contienen un compuesto (I₀) y compuesto (I), son compuestos novedosos [de

aquí en adelante, el compuesto representado por la fórmula (I') se explica, pero las explicaciones para el compuesto representado por la fórmula (I') también aplican al compuesto representado por la fórmula (I''). Además, el compuesto representado por la fórmula (I') o una sal del mismo puede abreviarse como compuesto (I').].

El grupo acilamino representado por R^0 en las fórmulas arriba mencionadas es, por ejemplo, un grupo acilamino representado por la siguiente fórmula



en donde, Y es -CO-, -SO-, ó -SO₂-, R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente substituido, R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburo opcionalmente substituido, un grupo hidroxilo opcionalmente substituido o un grupo amino opcionalmente substituido, o R^5 y R^6 pueden tomarse junto con un átomo de carbono adyacente o un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno para formar un anillo opcionalmente substituido, etc.

Como se usa en la presente, Y es preferiblemente -CO-, R^5 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, etc., y R^6 es preferiblemente un grupo hidrocarburo opcionalmente substituido o un grupo amino opcionalmente substituido, etc.

El grupo hidrocarburo del "grupo hidrocarburo opcionalmente substituido" representado por R^5 , R^6 y $R^{6'}$ es, por ejemplo, un grupo hidrocarburo cíclico o de cadena (por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

cicloalquenilo, cicloalcandienilo, arilo, etc.) o un grupo combinado de los mismos (por ejemplo aralquilo C_{7-14} tal como bencilo; alquilo C_{2-6} -arilo C_{6-14} tal como etilfenilo, propilfenilo, etc.; alquenilo C_{2-6} -arilo C_{6-14} tal como vinilfenilo, isopropenilfenilo, etc.), o similares. Entre estos, un grupo de cadena C_{1-16} o hidrocarburo cíclico, etc., se prefieren. Entre estos, el alquilo es preferido para R^6 .

El "alquilo" es preferiblemente, por ejemplo, alquilo C_{1-10} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-metilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilpropilo, 2-etilbutilo, n-heptilo, 1-metilheptilo, 1-etilhexilo, n-octilo, 1-metilheptilo, nonilo, etc.), o similares. Entre estos, el alquilo C_{1-6} es además preferido y el alquilo C_{1-4} es especialmente preferido por R^5 . Por otro lado, alquilo C_{1-4} es además preferido, y alquilo C_{2-10} es especialmente preferido por R^6 .

El "alquenilo" es preferiblemente, por ejemplo alquenilo C_{2-6} (por ejemplo vinilo, allyl, isopropenilo, 2-metilalilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, etc.), o similares.

El "alquinilo" es preferiblemente, por ejemplo, alquinilo C_{2-6} (por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butiniol, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, etc.), o

113
1439

similares.

El "cicloalquilo" es preferiblemente, por ejemplo, cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.), o similares.

El "cicloalquenoilo" es preferiblemente, por ejemplo, cicloalquenoilo C_{3-6} (por ejemplo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, 1-ciclobuten-1-ilo, 1-ciclopenten-1-ilo, etc.), o similares.

El "cicloalcandienoilo" es preferiblemente, por ejemplo, cicloalcandienoilo C_{5-6} (por ejemplo, 2,4-ciclopentandien-1-ilo, 2,4-ciclohexandien-1-ilo, 2,5-ciclohexandien-1-ilo, etc.), o similares.

El "arilo" es preferiblemente, por ejemplo, arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, antrilo, etc.), o similares.

El "aralquilo" es preferiblemente, por ejemplo, grupo arilo C_{6-14} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, bencilo, α -metilbencilo, etc.), o similares.

El "substituyente" del "grupo de hidrocarburo opcionalmente substituido" es preferiblemente, por ejemplo, (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), (2) alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc.), (3) nitro, (4) ciano, (5) un alquilo C_{1-6} opcionalmente hidroxilado o halogenado, (6) un alquenoilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (7) un alquinoilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, (8) un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado, (9) arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, antrilo, etc.), (10) un alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado o acilado, (11) un alquiltio C_{1-6} o mercapto opcionalmente halogenado, (12)

1885
1940

hidroxí, (13) amino, (14) mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc.), (15) mono-arilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.), (16) di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.), (17) di-arilamino C_{6-14} (por ejemplo, difenilamino, etc.), (18) acilo, (19) acilamino, (20) aciloxi, (21) un amino cíclico opcionalmente substituíd de 5 hasta 7 miembros saturado, (22) un grupo heterocíclico de 5 hasta 10 miembros (por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático de 5 hasta 10 miembros tales como 2- ó 3-tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5- U 8-quinolilo, 1-, 3-, 4- ó 5-isoquinolilo, 1-, 2- ó 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, benzo[b]furanilo, etc.; un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 10 miembros tal como 1,3-dioxolan-2-ilo, etc.), (23) sulfo, (24) ariloxi C_{6-14} (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, etc.) o (25) oxo, etc.

El "grupo hidrocarburo" puede tener, por ejemplo, 1 hasta 5, preferiblemente 1 hasta 3 substituyentes mencionados arriba en cualquier posición substituíble, y si el número de substituyentes es dos o más, cada uno de los substituyentes es el mismo o diferente.

El mencionado arriba "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado o hidroxilado" es, por ejemplo, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, etc.) el cual puede ser substituído con 1 hasta 5, preferiblemente 1 hasta 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.) o grupo hidroxilo, etc. Los ejemplos específicos son metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-

115
1441

bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo, 6,6,6-trifluorohexilo, etc.

El mencionado arriba "alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado" es, por ejemplo, alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, sec-butenilo, etc.) el cual puede ser substituido con 1 hasta 5, preferiblemente 1 hasta 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), o similares. Los ejemplos específicos son vinilo, alilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, sec-butenilo, 3,3,3-trifluoro-1-propenilo, 4,4,4-trifluoro-1-butenilo, etc.

El mencionado arriba "alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado" es, por ejemplo, alquinilo C_{2-6} (por ejemplo, etinilo, propargilo, butinilo, 1-hexinilo, etc.) el cual puede ser substituido con 1 hasta 5, preferiblemente 1 hasta 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), o similares. Los ejemplos específicos son etinilo, propargilo, butinilo, 1-hexinilo, 3,3,3-trifluoro-1-propinilo, 4,4,4-trifluoro-1-butinilo, etc.

El mencionado arriba "cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado" es, por ejemplo, cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.) el cual puede ser substituido con 1 hasta 5, preferiblemente 1 hasta 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), o similares. Los ejemplos específicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4,4-diclorociclohexilo, 2,2,3,3-tetrafluorociclopentilo, 4-

1A16
14-01

clorociclohexilo, etc.

El mencionado arriba "alcoxi C_{3-6} opcionalmente alcoxilado, acilado, hidroxilado o halogenado" es, por ejemplo, alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) el cual puede ser substituido con 1 hasta 5, preferiblemente 1 hasta 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.), o un grupo acilo (por ejemplo, alquil-carbonilo C_{1-6} tal como acetilo y propionilo; alcoxi-carbonilo C_{1-6} tales como metoxycarbonilo y etoxycarbonilo), etc. Los ejemplos específicos son metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.

El mencionado arriba "alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado" es, por ejemplo, alquiltio C_{1-6} (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, tert-butiltio, etc.) el cual puede ser substituido con 1 hasta 5, preferiblemente 1 hasta 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), o similares. Los ejemplos específicos son metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio, etc.

El mencionado arriba "acilo" es, por ejemplo, formilo, carboxilo, carbamoilo, alquil-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), cicloalquil-carbonilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo,

1117
1993

ciclohexilcarbonilo, etc.), alcoxi-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo, etc.), aril-carbonilo C_{6-14} (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc.), aralquil-carbonilo C_{7-16} (por ejemplo, fenilacetilo, fenilpropionilo, etc.), ariloxi-carbonilo C_{6-14} (por ejemplo, fenoxycarbonilo, etc.), aralquiloxi-carbonilo C_{7-16} (por ejemplo, benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo, etc.), carbonilo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, nicotinoilo, isonicotinoilo, 2-tenoilo, 3-tenoilo, 2-furoilo, 3-furoilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, etc.), monoalquil-carbamoilo C_{1-6} (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), di-alquil-carbamoilo C_{1-6} (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.), aril-carbamoilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.), tiocarbamoilo, carbamoilo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, 2-piridilcarbamoilo, 3-piridilcarbamoilo, 4-piridilcarbamoilo, 2-tienilcarbamoilo, 3-tienilcarbamoilo, etc.), alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), arilsulfonilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), alquilsulfinilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, etc.), arilsulfinilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo, etc.), o similares.

El mencionado arriba "acilamino" es, por ejemplo, formilamino, alquil-carboniloamino C_{1-6} (por ejemplo, acetilamino, etc.), aril-carbonilamino C_{6-14} (por ejemplo,

148
1949

fenilcarbanilamino, naftilcarbonilamino, etc.), alcoxi-carbonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, etc.), alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), arilsulfonilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.), o similares.

El mencionado arriba "aciloxi" es, por ejemplo, alquil-carboniloxi C_{1-6} (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, etc.), aril-carboniloxi C_{6-14} (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi, etc.), alcoxi-carboniloxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc.), mono-alquil-carbamoiloxi C_{1-6} (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.), di-alquilo C_{1-6} -carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.), aril-carbamoiloxi C_{6-14} (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc.), nicotinoiloxi, etc.

El mencionado arriba "amino cíclico saturado de 5 hasta 7 miembros opcionalmente substituido" del "amino cíclico saturado de 5 hasta 7 miembros" es, por ejemplo, morfolino, tiomorfolino, piperazin-1-ilo, piperidino, pirrolidin-1-ilo, etc. El "substituyente" del "amino cíclico saturado de 5 hasta 7 miembros opcionalmente substituido" es, por ejemplo, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, etc.), arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-antrilo, etc.), un grupo heterocíclico aromático de 5 hasta 10 miembros (por ejemplo, 2- ó 3-

2149
1245

tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5- ó 8-quinolilo, 1-, 3-, 4- ó 5-isoquinolilo, 1-, 2- ó 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, benzo[b]furanilo, etc.), o similares. El "amino cíclico saturado de 5 hasta 7 miembros" puede tener 1 hasta 3 substituyentes.

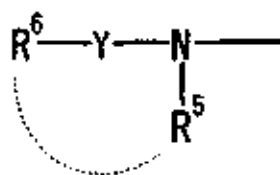
El substituyente en el "grupo hidroxilo opcionalmente substituido" y el "grupo amino opcionalmente substituido" representado por R^6 y R^6' son, por ejemplo, uno como se define en el "grupo hidrocarburo opcionalmente substituido" representado por R^5 y R^6 y el substituyente del mismo. El "grupo amino" puede tener 1 hasta 2 substituyentes.

El "anillo" que es R^5 y R^6 puede tomarse con el átomo de carbono adyacente y el átomo de nitrógeno para formar, por ejemplo, un heterociclo que contiene nitrógeno no saturado o saturado de 5 hasta 7 miembros el cual puede contener 1 hasta 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, etc., como un átomo que constituye un anillo además del átomo de nitrógeno (por ejemplo, pirrolidin-2-ona, tiazolidin-2-ona, tiazolidin-4-ona, oxazolidin-2-ona, oxazolidin-4-ona, imidazolidin-2-ona, imidazolidin-4-ona, piperidin-2-ona, tiazinan-4-ona, tiomorfolin-3-ona, azepan-2-ona, dihidropirrol-2-ona, dihidropiridina-2-ona, piridina-2-ona, tetrahidroazepin-2-ona, dihidroazepin-2-ona, etc.), o similares. El heteroátomo en el "heterociclo que contiene nitrógeno" es preferiblemente de 1 hasta 2 tipos. Este "anillo" puede tener además un substituyente además del grupo oxo. El "substituyente" es, por ejemplo, uno como se define en el substituyente del "grupo hidrocarburo opcionalmente substituido" representado

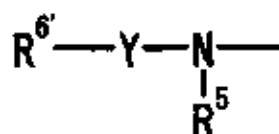
1420
1446

por R^5 y R^6 . El número de "sustituyente" es, por ejemplo, 1 hasta 5 (preferiblemente 1 hasta 3, además preferiblemente es 1 hasta 2).

El sustituyente del anillo A^0 en las fórmulas mencionadas arriba pueden además tener además de R^6 , el sustituyente del anillo A en las fórmulas mencionadas arriba pueden además tener además de un grupo representado por la siguiente fórmula



en donde, cada uno de los símbolos tiene el mismo significado como se describe arriba, y el sustituyente del anillo A' en las fórmulas mencionadas arriba pueden además tener además de un grupo representado por la siguiente fórmula

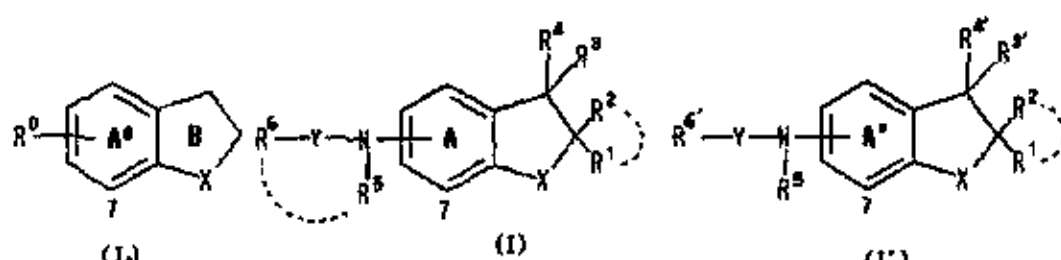


en donde, cada uno de los símbolos tiene el mismo significado como se describe arriba (de aquí en adelante, estos pueden referirse simplemente como el sustituyente del anillo A, etc. puede además tener) son, por ejemplo, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), o dihidroxiborilo, etc. El "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido", el "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido" y el "grupo

1424
1447

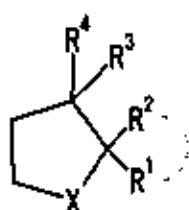
amino opcionalmente sustituido" son, por ejemplo, uno como se define en el "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido", el "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido" y el "grupo amino opcionalmente sustituido", respectivamente representado por R^6 . El "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, uno como se define en el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" como el "sustituyente del heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido representado por el anillo B" abajo. El "grupo acilo" es ejemplificado por aquellos para el grupo acilo en el acilamino representado por R^0 : R^6-Y- .

Entre esto, el sustituyente que el anillo A, etc., puede además tener, es preferiblemente un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo arilo C_{6-12} opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo acilo. Especialmente, cuando la posición 7 (en la siguiente fórmula, representada por el número 7.) del heterociclo fusionado en la fórmula (I₀), fórmula (I) y fórmula (I') es sustituido por el sustituyente que el anillo A, etc., puede además tener, un grupo arilo C_{6-14} alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido también es preferido. El "grupo arilo C_{6-14} alquilo C_{1-6} " del "grupo arilo C_{6-14} alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, bencilo, α -metilbencilo, etc., y el sustituyente del mismo es, por ejemplo, uno como se define en el sustituyente del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" representado por R^6 .

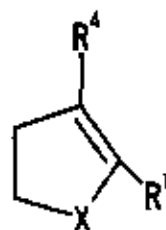


El número del "sustituyente" que el anillo A, etc., puede además ser, por ejemplo, 1 hasta 3 (preferiblemente 2 hasta 3). Cuando el número del "sustituyente" que el anillo A, etc., puede además tener es 2 o más, 2 sustituyentes entre ellos pueden formar un anillo de 5 hasta 6 miembros opcionalmente sustituido con el átomo de carbono al cual se enlazan. El "anillo de 5 ó 6 miembros" es preferiblemente un anillo carbónico C₅₋₆ saturado o no saturado. El sustituyente del "anillo de 5 ó 6 miembros" es, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo amino o un átomo de halógeno, etc.

El "heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido" representado por el anillo B en las fórmulas mencionadas arriba es preferiblemente un anillo representado por la siguiente fórmula



en donde, cada uno de los símbolos es como se define en la fórmula (I). Como se usa en la presente, cuando R² y R³ se toman juntos representan un enlace, este anillo es, el anillo de 5 miembros representado por la siguiente fórmula



1423
1449

en donde, cada uno de los símbolos es como se define en la fórmula (I).

El "átomo de azufre opcionalmente substituido" representado por X en las fórmulas mencionadas arriba es preferiblemente un átomo de azufre no substituido o un átomo de azufre oxidado (por ejemplo, SO, SO₂). Además, el substituyente del "grupo imino opcionalmente substituido" representado por X en las fórmulas mencionadas arriba es, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo alquenilo C₂₋₆ el cual puede ser substituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro o un grupo hidroxilo, respectivamente.

En otras palabras, un heterociclo de 5 miembros del "heterociclo de 5 miembros opcionalmente substituido" representado por el anillo B es, por ejemplo, dihidropirrol, eteno, pirrol, dihidrotiofeno, dihidrotiofeno-1-óxido, dihidrotiofeno-1,1-dióxido, tiofeno, dihidrofurano o furano.

El substituyente del "heterociclo de 5 miembros opcionalmente substituido" en las fórmulas mencionadas arriba representadas por el anillo B es, por ejemplo, un grupo hidrocarburo opcionalmente substituido, un grupo hidroxilo opcionalmente substituido, un grupo amino opcionalmente substituido, un grupo heterocíclico opcionalmente substituido, o un grupo mercapto opcionalmente substituido, etc. El anillo B puede tener 1 hasta 5 (preferiblemente 2 hasta 4) substituyentes. Cuando el anillo B no está substituido, el anillo A, el anillo A₀, y el anillo A' son preferiblemente substituidos con el mencionado arriba "grupo arilo C₆₋₁₄ alquilo C₁₋₆ opcionalmente substituido" en la

posición 7 del heterociclo fusionado en la fórmula (I₀), fórmula (I) y fórmula (I'), respectivamente.

El "grupo hidrocarburo opcionalmente substituido", el "grupo hidroxilo opcionalmente substituido", y el "grupo amino opcionalmente substituido" son, por ejemplo, como se define en el "grupo hidrocarburo opcionalmente substituido", el "grupo hidroxilo opcionalmente substituido", y el "grupo amino opcionalmente substituido" representado por R⁶, respectivamente.

El "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente substituido" es preferiblemente un grupo heterocíclico de 5 hasta 14 miembros. El grupo heterocíclico de 5 hasta 14 miembros es, por ejemplo, un grupo heterocíclico de 5 hasta 14 miembros (grupo heterocíclico aromático, grupo heterocíclico no aromático, saturado o no saturado) que contiene al menos 1 (preferiblemente 1 hasta 4) de uno hasta tres tipos de heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno además del átomo de carbono, etc.

El "grupo heterocíclico aromático" es, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático de 5 hasta 14 miembros (preferiblemente 5 hasta 10 miembros) que contienen al menos 1 heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, 1 hasta 4) además de átomo de carbono, etc. Los ejemplos específicos son heterociclos aromáticos tales como tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolidina, xantreno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indol, isoindol, 1H-

indazol, purina, 4H-quinolidina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, carbazol, β -carbolina, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazol, isoxazol, furazano, fenoxazina, etc., o un grupo obtenido al substraer cualquier átomo de hidrógeno de un anillo el cual es formado por la fusión de tales anillos (preferiblemente, el anillo sencillo) con uno o más (preferiblemente 1 ó 2) el anillo aromático (por ejemplo, el anillo de benceno, etc.), o similares. Los ejemplos incluyen 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5- ó 8-quinolilo, 1-, 3-, 4- ó 5-isoquinolilo, 1-, 2- ó 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, benzo[b]furanilo, 2- ó 3-tienilo, etc.

El "grupo heterocíclico no aromático" es, por ejemplo, un grupo heterocíclico no aromático, saturado o no saturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 ó 6 miembros) tales como oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, etc.

El sustituyente del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, uno como se define en el "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" representado por R^5 y R^6 .

El sustituyente del "grupo mercapto opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, uno como se define en el sustituyente del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" representado por R^5 y R^6 .

El sustituyente opcional de estos grupos puede ser sustituido en el número de 1 hasta 5 (preferiblemente 1 hasta 4, además preferiblemente 1 hasta 2) en cualquier

posición sustituible.

El "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido", el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", el "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido", el "grupo mercapto opcionalmente sustituido" y el "grupo amino opcionalmente sustituido" representado por R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$ y R^4 en las fórmulas mencionadas arriba son, por ejemplo, aquellas como se definen en el sustituyente del "heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido" representado por el anillo B.

Entre estos, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, etc.), o similares, son preferidos respectivamente por R^1 , R^2 , R^3 y $R^{3'}$. Un átomo de hidrógeno, etc, son además preferidos por R^3 y R^{3a} .

Además, entre estos, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, y un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, etc., son preferidos por R^4 .

El "grupo alquilo" del "grupo alquilo opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, uno como se define en el "grupo alquilo" ejemplificado por R^5 , R^6 y $R^{6'}$. El sustituyente del "grupo alquilo opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, uno como se define en el "sustituyente" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" el cual es un sustituyente del "heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido" representado por el anillo B.

El "grupo arilo" del "grupo arilo opcionalmente sustituido" (y el "grupo arilo opcionalmente sustituido"

representado por $R^{4'}$) es, por ejemplo, arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, antrilo, etc.), o similares. El sustituyente del "grupo arilo opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, uno como se define en el "sustituyente" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" el cual es un sustituyente del "heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido" representado por el anillo B.

El grupo heterocíclico del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" (y el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" representado por $R^{4'}$) es, por ejemplo, uno como se define en el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" como el sustituyente del "heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido" representado por el anillo B.

R^4 (y $R^{4'}$) es especialmente preferible un grupo fenilo opcionalmente sustituido, y más preferiblemente, un grupo fenilo el cual puede ser sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo) o un grupo alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi). El "grupo alquilo C_{1-4} " y el "grupo alcoxi C_{1-4} " son preferiblemente sustituidos en la posición 4 del grupo fenilo. El "sustituyente" del "grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido" y el "grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido" como sustituyente es, por ejemplo, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo amino o un átomo de halógeno, etc.

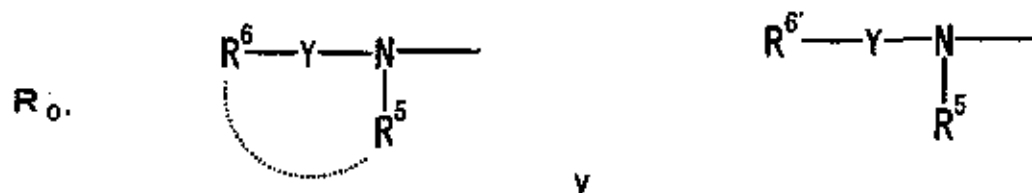
El anillo del "anillo opcionalmente sustituido" que R^3

y R^2 pueden tomarse con el átomo de carbono adyacente para formar es, por ejemplo, un homo o heterociclo de 3 hasta 8 miembros. El "homociclo de 3 hasta 8 miembros" es, por ejemplo, cicloalcano C_{3-8} , etc.

El "heterociclo de 3 hasta 8 miembros" es, por ejemplo, un heterociclo de 3 hasta 8 miembros que contiene 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno además del átomo de carbono (por ejemplo, aziridina, azetidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piperidina, pirrolidina, hexametilenimina, heptametilenimina, hexahidropirimidina, etc.).

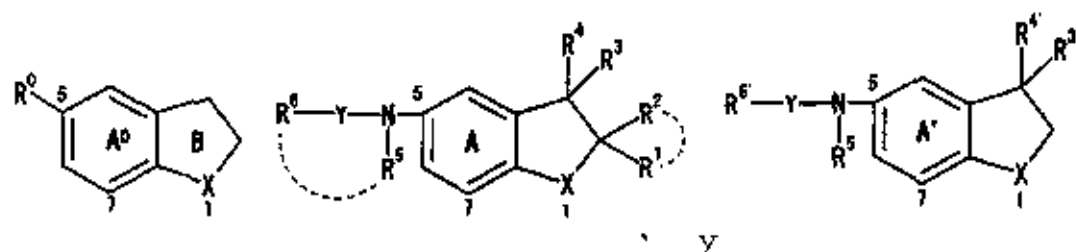
El "sustituyente" del "anillo opcionalmente sustituido" que R^1 y R^2 pueden formar con el átomo de carbono adyacente es, por ejemplo, uno como se define en el "sustituyente" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" representado por el mencionado arriba R^5 y R^6 , del mismo número.

Las posiciones 5 del heterociclo fusionado en la fórmula (I_0), fórmula (I) y fórmula (I'), son preferiblemente substituidas por un grupo representado por



en donde, cada uno de los símbolos tiene el mismo significado como se describe arriba, respectivamente. En otras palabras, los compuestos representados por la fórmula (I_0), fórmula (I) y fórmula (I'), respectivamente son preferiblemente,

1430
1955



en donde, los números alrededor de los anillos indican la posición del número, respectivamente.

Las sales de los compuestos representados por la fórmula (I₀), fórmula (I), y fórmula (I') (de aquí en adelante, pueden ser abreviadas como el compuesto (I), etc.) incluye sales con una base inorgánica (por ejemplo, metales alcalinos tales como sodio y potasio y metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, metales de transición tales como zinc, hierro y cobre, etc.) o con una base orgánica (por ejemplo, aminas orgánicas tales como trietilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina y N,N'-dibenciletilendiamina o con aminoácidos básicos tales como arginina, lisina, ornitina, etc.), o similares cuando el compuesto (I) tiene un grupo ácido tal como un grupo carboxilo.

Por otro lado, cuando el compuesto (I), etc., tiene un grupo básico tal como un grupo amino, etc., tales sales incluyen sales con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido bicarbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido

tartárico, ácido maléico, ácido cítrico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.), aminoácidos ácidos tales como ácido asparagínico, ácido glutámico, etc.

El profármaco del compuesto (I), etc., significa un compuesto el cual se convierte al compuesto (I), etc., bajo la condición fisiológica por la reacción por una enzima, un ácido gástrico, etc., en el cuerpo vivo, esto es, por oxidación enzimática, reducción, hidrólisis, etc.; por hidrólisis con ácido gástrico, etc. Los ejemplos de los profármacos del compuesto (I), etc., incluye un compuesto en donde el grupo amino del compuesto (I), etc., es acilado, alquilado o fosforilado (por ejemplo, un compuesto en donde el grupo amino del compuesto (I), etc., es eicosanilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, o tert-butilado); un compuesto en donde el grupo hidroxilo del compuesto (I), etc., es acilado, alquilado, fosforilado o se convierte en borato (por ejemplo, un compuesto en donde el grupo hidroxilo del compuesto (I), etc., es acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado o dimetilaminometilcarbonilado); un compuesto en donde un grupo carboxilo del compuesto (I), etc., es esterificado o amidatado (por ejemplo, un compuesto en donde un grupo carboxilo del compuesto (I), etc., es etilo esterificado, fenilo esterificado, carboximetilo esterificado, dimetilaminometilo esterificado, pivaloiloximetilo esterificado, etoxycarboniloxietilo

esterificado, ftalidilo esterificado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo esterificado, ciclohexiloxycarboniletilo esterificado, metilamidatado, etc.); etc. Estos profármacos pueden producirse por métodos conocidos per se a partir del compuesto (I), etc.

Además, el profármaco del compuesto (I), etc., puede ser un compuesto el cual se convierte en el compuesto (I), etc., bajo las condiciones fisiológicas como se describe en "Pharmaceutical Research and Development", Vol. 7 (Drug Design), pp. 163-198 publicado en 1990 por Hirokawa Publishing Co.

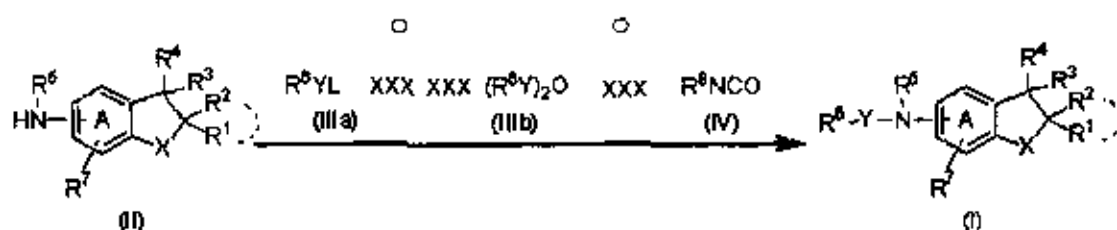
De aquí en adelante, los métodos del compuestos productivo (I), etc., de la presente invención se explicaran.

El compuesto (I), etc., de la presente invención puede producirse por los métodos a continuación o métodos análogos de los mismos.

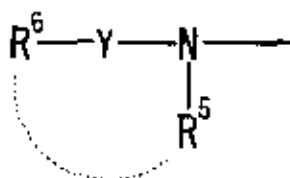
En los siguientes esquemas de reacción, cada uno de los símbolos de los compuestos tienen el mismo significado a menos de que se establezca de otra manera. Los compuestos en los esquemas de reacción incluyen sales de los mismos y las sales son, por ejemplo, como se definen en el compuesto (I), etc.

El compuesto (I) puede producirse por un método descrito en el siguiente esquema de reacción 1.

Esquema de Reacción 1



En el Esquema de Reacción 1, L es un grupo de partida, R⁷ es un substituyente que el anillo A puede además tener un adición de un grupo representado por la siguiente fórmula



en donde, cada uno de los símbolos tiene el mismo significado como se describe arriba, o un grupo correspondiente del mismo, R⁸ es un grupo formado al substraer un grupo NH de un grupo amino opcionalmente substituido representado por R⁶, y otros símbolos tiene los mismos significados como se definen arriba.

El compuesto (I) puede producirse al hacer reaccionar el compuesto (II) con el compuesto (IIIa), compuesto (IIIb) o compuesto (IV), si se desea, bajo la presencia de una base o ácido.

El compuesto (IIIa), compuesto (IIIb) o compuesto (IV) está comercialmente disponible, y además puede producirse por métodos conocidos per se o métodos análogos de los mismos.

El "grupo de partida" representado por L es, por ejemplo, hidroxí, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), alquilsulfoniloxi C₁₋₅ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, triclorometansulfoniloxi, etc.), arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ opcionalmente substituido, grupo feniloxi opcionalmente substituido, 2-tiobenzotiazol opcionalmente substituido, etc. El "arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ opcionalmente substituido" es, por ejemplo, arilsulfoniloxi

C₆₋₁₀ (por ejemplo, fenilsulfoniloxy, naftilsulfoniloxy, etc.) el cual puede tener 1 hasta 3 substituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, etc.), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) o nitro, etc., específicamente bencensulfoniloxy, m-nitrobencensulfoniloxy, p-toluensulfoniloxy, etc.

El compuesto (IIIa), compuesto (IIIb) o compuesto (IV) se usa en una cantidad de alrededor de 1.0 hasta 10 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta 2.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (II).

La "base" es, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato ácido de sodio, etc., aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, etc., aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc., hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc., amidas de metal tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc., alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, etc., o similares.

El "ácido" es, por ejemplo, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, etc.

La "base" se usa en una cantidad de alrededor de 0.1 hasta 10 equivalentes, preferiblemente 0.8 hasta 2

equivalentes, con relación al compuesto(II).

El "ácido" se usa en una cantidad de alrededor de 0.1 hasta 10 equivalentes, preferiblemente 0.8 hasta 3 equivalentes, con relación al compuesto(II).

La presente reacción se lleva a cabo ventajosamente sin un solvente o con un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, agua, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., hidrocarburo aromáticos que contienen nitrógeno tales como piridina, lutidina, quinolina, etc., o mezclas de solvente de los mismos. La temperatura de reacción es de alrededor de -40 hasta 150°C, preferiblemente 0 hasta 100°C. El tiempo de la reacción es usualmente 5 minutos hasta 24 horas, preferiblemente 10 minutos hasta 5 horas.

Así, el producto obtenido (I) puede aislarse de la mezcla de reacción por un método convencional, y fácilmente purificarse por medios convencionales de separación tales como recristalización, destilación, cromatografía, etc.

Alternativamente, el compuesto (II) y el compuesto (IIIa) pueden hacerse reaccionar bajo la presencia de una reacción de agente de condensación adecuada.

El compuesto (IIIa) se usa en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 10.0 moles, preferiblemente de

alrededor de 0.8 hasta alrededor de 2.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (II).

El "agente de condensación" es, por ejemplo, *N,N'*-dicarbodiimidas tales como *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, clorohidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), etc., azolidas tales como *N,N'*-carbonilimidazol, etc., un agente deshidratante tal como *N*-etoxicarbonilo-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, dietil cianofosfato, oxiclórico de fósforo, ácido acético anhidro, etc., una sal 2-halogenopiridinio tal como yoduro de 2-clorometilpiridinio, yoduro de yoduro de 2-fluoro-1-clorometilpiridinio, etc.

El agente de condensación se usa en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 3.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (II).

Además, si se desea, la reacción pueden conducirse bajo la coexistencia de la base con el agente de condensación. La "base" es, por ejemplo, las sales básicas tales como acetato de potasio, acetato de sodio, etc., aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilpirrolidina, *N*-metilmorfolina, etc., o monohidratos de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (HOBt), etc. La base se usa en una cantidad de alrededor de 0.5 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente alrededor de 2.0 hasta alrededor de 3.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (II).

La presente reacción se llevó a cabo ventajosamente usando un solvente inerte. Tales solventes son, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.,

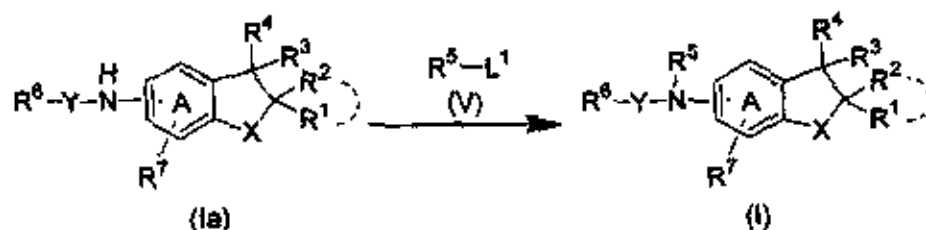
hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno, etc., los ésteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., carbono halogenados tales como carbono halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., ácidos anhídridos tales como anhídrido acético, etc., o un solvente mezclado del mismo, o similares.

El tiempo de reacción es usualmente alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 48 horas, preferiblemente alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 24 horas. La temperatura de reacción es usualmente alrededor de -20 hasta alrededor de 150°C, preferiblemente alrededor de 0 hasta alrededor de 100°C.

El producto puede usarse en la siguiente reacción como una solución de reacción como es o un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional y fácilmente se purificarse por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

Cuando R⁵ es un grupo alquilo opcionalmente substituido, el compuesto (I) puede producirse de conformidad con el método descrito en el siguiente Esquema de Reacción 2.

Esquema de Reacción 2



En el Esquema de Reacción 2, L^1 es un grupo de partida, y otros símbolos tienen los mismos significados como se definen arriba.

El "grupo de partida" representado por L^1 es, por ejemplo, hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), alquilsulfonilo C_{1-5} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metansulfonilo, etansulfonilo, triclorometansulfonilo, etc.), arilsulfonilo C_{6-10} opcionalmente substituido, etc.

El compuesto (Ia) se hace reaccionar con un agente alquilante (V) que corresponden al compuesto (I), si se desea, bajo la presencia de la base.

El agente alquilante (V) se usa en una cantidad de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 10.0 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 2.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (Ia).

La "base" es, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato ácido de sodio, etc., aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, etc., aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc., hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc., amidas de metal tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc., alcóxidos de metal tales

como metóxido de sodio, etóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, etc., o similares.

La base se usa en una cantidad de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 10.0 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 2.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (Ia).

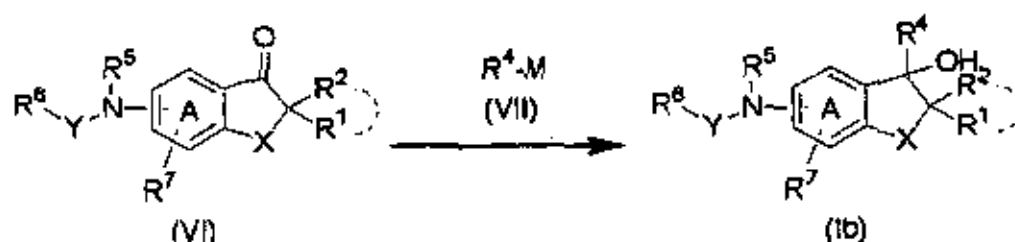
La presente reacción se llevó a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o un solvente mezclado del mismo, o similares.

El tiempo de reacción es usualmente alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 48 horas, preferiblemente alrededor de 1 hora hasta alrededor de 24 horas. La temperatura de reacción es usualmente de alrededor de -20 hasta alrededor de 200°C, preferiblemente alrededor de 0 hasta alrededor de 150°C.

Además, el compuesto (Ib) el cual está contenido en el compuesto (I), puede también producirse por un método descrito en el siguiente Esquema de Reacción 3.

~~1440~~
1465

Esquema de Reacción 3



En el Esquema de Reacción 3, M es un metal y otros símbolos tienen los mismos significados como se definen arriba.

En la fórmula, un compuesto metálico orgánico (VII) representado por $\text{R}^4\text{-M}$ está comercialmente disponible, y además también puede producirse por métodos conocidos per se, por ejemplo, el método descrito en Experimental Chemistry Lecture, 4th Ed., 25 (Japanese Society of Chemistry), Maruzen, Co., Ltd.

Como se muestra en el Esquema de Reacción 3, el compuesto (Ib) se obtiene al hacer reaccionar el compuesto (VI) con el compuesto metálico orgánico (VII).

El compuesto metálico orgánico (VII) es preferiblemente un reactivo Grignard o un reactivo de litio orgánico.

El compuesto (VII) se usa en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 30 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 10 moles, con relación a 1 mol del compuesto (VI).

La presente reacción se llevó a cabo ventajosamente sin un solvente o con un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano,

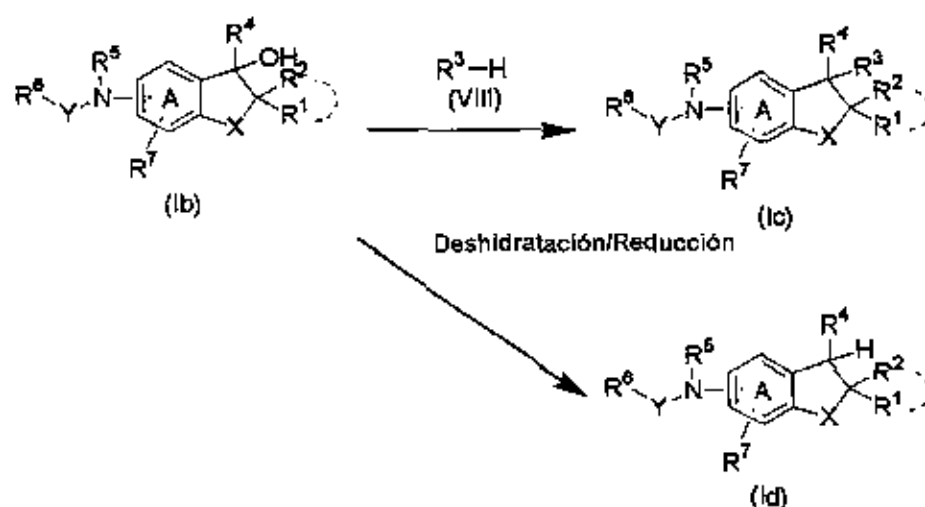
ciclohexano, benceno, tolueno, xileno, etc., éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., carbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 24 horas, preferiblemente alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 5 horas. La temperatura de reacción es usualmente de alrededor de -100 hasta alrededor de 120°C, preferiblemente alrededor de -80 hasta alrededor de 60°C.

El producto puede usarse en la siguiente reacción como un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional y fácilmente purificarse por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El compuesto (Ic) y el compuesto (Id), el cual está contenido en el compuesto (I), puede producirse por cada uno de los métodos descritos en el siguiente Esquema de Reacción 4, respectivamente, a partir del compuesto (Ib) producido por el método descrito en el Esquema de Reacción 3, etc.

Esquema de Reacción 4



En el Esquema de Reacción 4, cada uno de los símbolos tiene el mismo significado como se define arriba.

El compuesto (Ib) se somete a acilación conocida, eterificación, aminación, halogenación, alquilación o una combinación de dos o más de estas reacciones, para producir el compuesto (Ic).

Por ejemplo, cuando R^3 es alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi, etc.), el compuesto (Ib) se hace reaccionar con alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, fenol, etc.) bajo la presencia del catalizador ácido para dar el compuesto (Ic).

El "catalizador ácido" es, por ejemplo, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, etc., ácidos minerales tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, etc., ácidos Lewis tales como cloruro de zinc, etc.

El alcohol se usa en una cantidad de alrededor de 0.8 moles hasta una cantidad excesiva, con relación a 1 mol del compuesto (Ib). El catalizador ácido se usa respectivamente en una cantidad de alrededor de 0.1 hasta alrededor de 100 moles, preferiblemente alrededor de 0.1 hasta alrededor de 50 moles, con relación a 1 mol del compuesto (Ib).

La presente reacción se llevó a cabo ventajosamente sin un solvente o con un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno, etc., éteres

tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., carbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 48 horas, preferiblemente alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 12 horas. La temperatura de reacción es usualmente de alrededor de 0 hasta alrededor de 200°C, preferiblemente alrededor 25 hasta alrededor de 100°C.

El producto puede usarse en la siguiente reacción como la solución de reacción misma o el producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional, y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

Además, el compuesto (Id) puede producirse al someter al compuesto (Ib) a deshidratación reductiva.

La deshidratación reductiva es, por ejemplo, reducción catalítica conocida per se, un método en el cual un reactivo organosililo (un reactivo alquilsilano, etc.) se usa, etc.

En la reducción catalítica, el compuesto (Ib) se hace reaccionar con un catalizador de metal bajo una atmósfera de hidrógeno para producir el compuesto (Id). Un catalizador ácido adecuado puede agregarse, si se desea.

El "catalizador de metal" es, por ejemplo, níquel Raney,

óxido de platino, paladio de metal, paladio en carbono activado, etc. El "catalizador de metal" se usa respectivamente en una cantidad de usualmente alrededor de 0.1 hasta alrededor de 1000% en peso, preferiblemente alrededor de 1 hasta alrededor de 20% en peso, con relación al compuesto (Ib).

El "catalizador ácido" es, por ejemplo, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, etc., ácidos minerales tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, etc. El "catalizador ácido" se usa respectivamente en una cantidad de alrededor 0.1 hasta una cantidad excesiva, con relación a 1 mol del compuesto (Ib).

La presente reacción se llevó a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., ácidos orgánicos tales como ácido acético, etc., agua, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares. La presión del hidrógeno es usualmente de alrededor de 1 hasta alrededor de 100 atmósferas, preferiblemente de alrededor de 1 hasta alrededor de 5 atmósferas. El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 48 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hasta 24 horas. La

temperatura de reacción es usualmente de alrededor de 0 hasta alrededor de 120°C, preferiblemente alrededor de 20 hasta alrededor de 80°C.

Después de que el catalizador se removi6, el producto se aisl6 de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional, y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

En el método en donde el reactivo de organosililo (reactivo alquilsilano) se usa, el compuesto (Id) puede producirse al hacer reaccionar el compuesto (Ib) con el reactivo alquilsilano y un ácido.

El reactivo alquilsilano es, por ejemplo, trietilsilano, fenildimetilsilano, etc. El "reactivo alquilsilano" se usa respectivamente en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 20 moles, preferiblemente de alrededor de 1 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol del compuesto (Ib).

El ácido es, por ejemplo, ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, etc. El ácido se usa respectivamente en una cantidad de alrededor de 0.1 hasta una cantidad excesiva, con relación a 1 mol del compuesto (Ib).

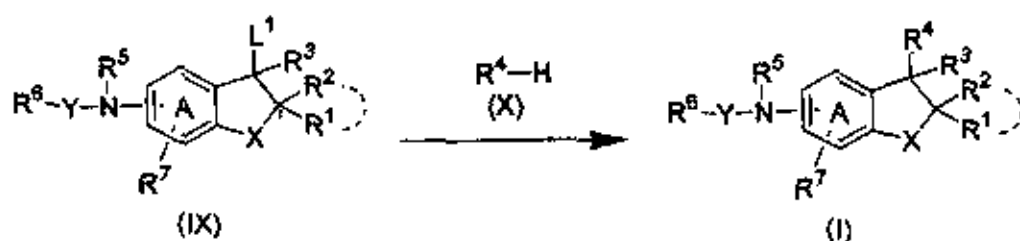
La presente reacción se llevó a cabo ventajosamente sin un solvente o con un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., carbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., ácidos

orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El producto puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional, y se purifica fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

Cuando el compuesto (X) representado por R^4-H es amina, alcohol, tiol, fenol o tiofenol, el compuesto (I) correspondiente al compuesto (X) puede también producirse por un método descrito en el siguiente Esquema de Reacción 5.

Esquema de Reacción 5



En el Esquema de Reacción 5, cada uno de los símbolos tiene el mismo significado como se define arriba.

El compuesto (X) representado por R^4-H está comercialmente disponible, y además también puede producirse por métodos conocidos per se.

De conformidad con el Esquema de Reacción 5, el compuesto (I) se obtuvo al hacer reaccionar el compuesto (IX) y el compuesto (X) bajo la presencia de un catalizador ácido o base.

El compuesto (X) se usa en una cantidad de alrededor de 1 mol hasta alrededor de 50 moles, preferiblemente alrededor de 1 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol del

compuesto (IX).

El "catalizador ácido" es, por ejemplo, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, etc., ácidos minerales tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, etc., ácidos Lewis tales como cloruro de zinc, etc.

La "base" es, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato ácido de sodio, etc., aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, etc., aminas terciaras tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc., hidruro de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc., amidas de metal tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc., alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, etc., o similares.

El catalizador ácido se usa en una cantidad de alrededor de 0.1 mol hasta una cantidad excesiva, preferiblemente de alrededor de 0.1 hasta alrededor de 50 moles, con relación a 1 mol del compuesto (IX).

La base se usa en una cantidad de alrededor de 1.0 hasta 5.0 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta 2.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (IX).

La presente reacción se llevó a cabo ventajosamente sin un solvente o con un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción

procede, e incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El tiempo de reacción es usualmente alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 48 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 24 horas. La temperatura de reacción es usualmente -20 hasta 200°C, preferiblemente 0 hasta 150°C.

La reacción Mitsunobu (Síntesis, 1981, pp. 1 - 27) puede también usarse en lugar de la reacción mencionada arriba.

Esta reacción se llevó a cabo al hacer reaccionar el compuesto (X) y el compuesto (IX) en donde L^1 es OH, bajo la presencia de azodicarboxilatos (por ejemplo, dietil azodicarboxilato, etc.) y fosfinas (por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina, etc.).

El compuesto (X) es usa en una cantidad de alrededor de 1.0 hasta 5.0 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta 2.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (IX).

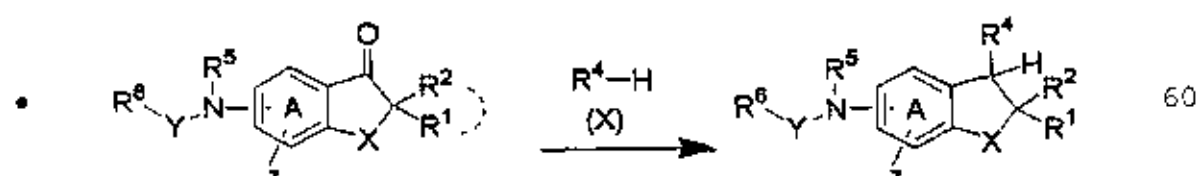
Los "azodicarboxilatos" y las "fosfinas" se usaron en una cantidad de alrededor de 1.0 hasta 5.0 moles, preferiblemente de alrededor de 1.0 hasta 2.0 moles, respectivamente, con relación a 1 mol del compuesto (IX).

La presente reacción se llevó a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluye por ejemplo, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El tiempo de reacción es usualmente 5 minutos hasta 48 horas, preferiblemente 30 minutos hasta 24 horas. La temperatura de reacción es usualmente -20 hasta 200°C , preferiblemente 0 hasta 100°C . El producto puede usarse en la siguiente reacción como una solución de reacción como es o un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional, y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

Cuando R^4 es un grupo amino opcionalmente substituido, el compuesto (Id) el cual está contenido en el compuesto (I), puede también producirse por aminación reductiva descrita en el siguiente Esquema de Reacción 6.

Esquema de Reacción 6



En el Esquema de Reacción 6, R^4 es un grupo amino opcionalmente substituido, y otros los símbolos tienen el mismo significado como se define arriba.

El compuesto (Id) se produce al condensar el compuesto (VI) y el compuesto (X) el cual es amina y se reduce por un agente reductor.

El compuesto (X) se usa en una cantidad de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 2.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (VI).

El "agente reductor" es, por ejemplo, hidruros de metal tales como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de aluminio de litio, etc., boranos tales como complejo de tetrahidrofurano de borano, etc., hidrosilanos tales como trietilsilano, o ácido fórmico, etc. El catalizador ácido adicional puede agregarse con el agente reductor, si se desea. El catalizador ácido es, por ejemplo, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, etc., ácidos sulfónicos tales como ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc., ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, etc., ácido Lewis tales como cloruro de zinc, cloruro de aluminio, etc.

El "agente reductor" se usa en una cantidad de alrededor de 0.25 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente de

alrededor de 0.5 hasta alrededor de 2.0 moles respectivamente, con relación a 1 mol del compuesto (VI).

La cantidad del catalizador ácido usada es, por ejemplo, usualmente de alrededor de 1 hasta alrededor de 100 moles, preferiblemente de alrededor de 1 hasta alrededor de 20 moles, con relación a 1 mol del compuesto (VI) cuando los ácidos minerales se usan.

La presente reacción se llevó a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbano, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 5 minutos hasta alrededor de 48 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 24 horas. La temperatura de reacción es usualmente de alrededor de -20 hasta alrededor de 200°C, preferiblemente de alrededor de 0 hasta alrededor de 100°C.

Esta reacción también se lleva a cabo por condensación del compuesto (VI) y el compuesto (X), seguido por hidrogenación catalítica bajo una atmósfera de hidrógeno bajo la coexistencia de diversos catalizadores, en lugar de reducción por agente reductor. El catalizador a usarse es, por ejemplo, óxido de

platino, platino en carbono activado, paladio en carbono activado, níquel, óxido de cromo-cobre, rodio, cobalto, rutenio, etc. El catalizador se usó en una cantidad de alrededor de 0.1 hasta alrededor de 1000% en peso, preferiblemente de alrededor de 1 hasta alrededor de 1000% en peso, con relación al compuesto (VI).

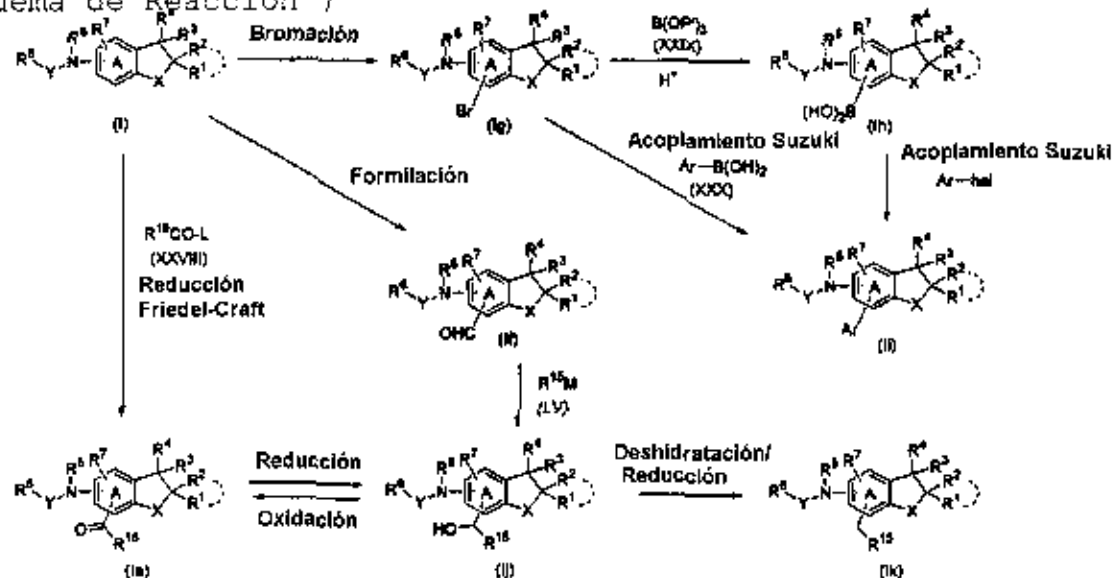
La presente reacción se llevó a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, agua, etc., o un solvente mezclado de los mismos o similares.

El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 48 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 24 horas. La temperatura de reacción es usualmente de alrededor de 0 hasta alrededor de 120°C, preferiblemente de alrededor de 20 hasta alrededor de 80°C.

El producto puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional, y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

Los siguientes compuestos los cuales contienen el compuesto (I) (Ie hasta Ik) se producen por un método descrito en el siguiente Esquema de Reacción 7 del compuesto (I).

Esquema de Reacción 7



En el Esquema de Reacción 7, P' es un grupo protector del grupo hidroxilo, R^{15} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido (grupo metilo, etilo, fenilo, etc.), Ar es un anillo aromático opcionalmente sustituido (un anillo de benceno, un anillo de naftaleno, un anillo de piridina, un anillo de furano, un anillo de tiofeno, un anillo de imidazol, etc.), Ar-hal es haluro aromático y otro símbolos tienen el mismo significado como se define arriba.

El compuesto (Ie) tiene un grupo acilo como un sustituyente de R^7 puede producirse por acilación tal como reacción Friedel-Craft, etc., del compuesto (I).

Esta reacción se llevó a cabo al hacer reaccionar el compuesto (I) y el compuesto (XXVIII) bajo la presencia del catalizador ácido.

El compuesto (XXVIII) se usa en una cantidad de alrededor de 1 mol hasta alrededor de 20 moles, preferiblemente de alrededor de 1 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol del compuesto (I).

El "catalizador ácido" es, por ejemplo, cloruro de aluminio, cloruro de hierro, cloruro de estaño, tetracloruro de titanio, dietil éter trifluoruro de boro, ácidos Lewis tales como cloruro de zinc, etc. y ácido polifosfórico, etc.

El catalizador ácido se usó en una cantidad de alrededor de 0.5 moles hasta alrededor de 20 moles, preferiblemente de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol del compuesto (I) cuando el ácido Lewis se usa. Cuando el ácido polifosfórico se usa, el catalizador ácido se usa en una cantidad de alrededor de 5 moles hasta una cantidad excesiva, con relación a 1 mol del compuesto (I).

La presente reacción se llevó a cabo sin un solvente o con un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede e incluyen, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno, etc., carbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., disulfuro de carbono o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El tiempo de reacción es usualmente 10 minutos hasta 48 horas, preferiblemente 30 minutos hasta 12 horas. La temperatura de reacción es usualmente -70 hasta 150°C , preferiblemente -20 hasta 100°C .

El producto puede usarse en la siguiente reacción como una solución de reacción como es o un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional, y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El compuesto (Ig) tiene un grupo bromo como un substituyente de R' puede producirse al hacer reaccionar el compuesto (I) y reactivo de bromación.

El "reactivo de bromación" es, por ejemplo, aductos de bromo, tales como bromo, N-bromosuccinimida, bromuro de

cobre, tribromuro de benciltrimetilamonio similar, etc. El reactivo de bromación se usa en una cantidad de alrededor de 0.5 moles hasta alrededor de 10 moles, preferiblemente de alrededor de 1 hasta alrededor de 3 moles, con relación a 1 mol del compuesto (I).

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

La "base" es, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, carbonato ácido de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio, etc., aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, etc., aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc.

La base se usa en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 10 moles, con relación a 1 mol del compuesto (I).

El "ácido Lewis" es, por ejemplo, cloruro de aluminio, cloruro de hierro, cloruro de estaño, tetracloro de titanio, dietil éter trifluoruro de boro, etc. El ácido Lewis se usa en una cantidad de alrededor de 0.01 hasta alrededor de 2 moles, con relación a 1 mol del compuesto (I).

El "hierro" se usa, por ejemplo, en una cantidad alrededor de 0.01 hasta alrededor de 2 moles, con relación a 1 mol del compuesto (I).

La presente reacción se llevó a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen por ejemplo,

éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, disulfuro de carbono, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc. hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc. sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónicos, etc., nitroalcanos tales como nitrometano, etc., o un solvente mezclado de los mismos o similares.

La temperatura de reacción es usualmente -20 hasta 200°C, preferiblemente 0 hasta 100°C. El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 5 minutos hasta alrededor de 24 horas, preferiblemente de alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 5 horas.

El producto puede usarse en la siguiente reacción como una solución de reacción como es o un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El compuesto (If) tiene un grupo formilo como un sustituyente de R⁷ puede producirse por métodos conocidos per se, por ejemplo, el método descrito en Journal of Organic Chemistry, Vol. 49, 409 (1984), Journal of the Indian Chemical Society, Vol.36, pp. 76 (1959), etc., o métodos análogos de los mismos.

El compuesto (Ih) que tiene ácido bórico como un

substituyente de R^7 se produce por el compuesto tratado (Ig) con el reactivo de litio o reactivo Grignard, seguido por hacer reaccionar con éster de ácido bórico (XXIX).

El "reactivo de litio" es, por ejemplo, alquil litio tales como n-butil litio, etc. El reactivo de litio se usa en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 3.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (Ig).

El "reactivo Grignard" es, por ejemplo, magnesio, etc. El magnesio, etc., se usan en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 2.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (Ig).

El "éster del ácido bórico" es, por ejemplo, éster del ácido trimetilbórico, éster del ácido triisopropilbórico, etc. El éster del ácido bórico se usó en una cantidad de alrededor de 0.9 hasta alrededor de 30 moles, preferiblemente de alrededor de 0.9 hasta alrededor de 15 moles, con relación a 1 mol del compuesto (Ig).

La presente reacción se llevó a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, disulfuro de carbono, ciclohexano, hexano, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

La temperatura de reacción es usualmente -100 hasta 120°C , preferiblemente -80 hasta 70°C . El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 5 minutos hasta alrededor de 24

horas, preferiblemente de alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 5 horas.

En las reacciones presentes, el compuesto (Ih) puede obtenerse con tratamiento con el ácido (por ejemplo, cloruro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, etc.), si es necesario.

El producto se usa en la siguiente reacción como una solución de reacción como es o un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El compuesto (li) tiene un anillo aromático (un anillo de benceno, un anillo de naftaleno, un anillo de piridina, un anillo de furano, un anillo de tiofeno, un anillo de imidazol, etc.) como un sustituyente de R^7 , puede producirse al hacer reaccionar el compuesto (Ig) y ácido borónico aromático (XXX), en un solvente bajo condición básica bajo la presencia de un catalizador de metal de transición.

El "ácido borónico aromático (XXX)" se usa en una cantidad de alrededor de 0.5 hasta alrededor de 10 moles, preferiblemente de alrededor de 0.9 hasta alrededor de 3 moles, con relación a 1 mol del compuesto (Ig).

La "base" es por ejemplo, carbonato de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.), carbonato ácido de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio, etc.), hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), trietilamina, 4-

dimetilaminopiridina, N,N-diisopropiletilamina,
trietylendiamina, 4-metilmorfolina, etc.

El "catalizador de metal transición" es, por ejemplo, un catalizador de paladio [por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, etc.], etc. El catalizador de metal de transición se usa en una cantidad de alrededor de 0.001 hasta alrededor de 3 moles, preferiblemente de alrededor de 0.02 hasta alrededor de 0.2 moles, con relación a 1 mol del compuesto (Ig).

El solvente es, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, disulfuro de carbono, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., agua o una solvente mezclado de los mismos, o similares.

La temperatura de reacción es usualmente 0 hasta 250°C, preferiblemente 50 hasta 150°C. El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 5 minutos hasta alrededor de 48 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos hasta de alrededor de 24 horas.

En la presente reacción, el tiempo de reacción puede reducirse usando un reactor de microondas, etc.

El producto puede usarse en la siguiente reacción como

1460
485

una solución de reacción como es o un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

Además, el compuesto (Ii) puede también producirse por el hacer reaccionar el compuesto (Ih) y un haluro aromático en un solvente bajo condiciones básicas bajo la presencia de un catalizador de metal de transición.

El "haluro aromático" se usa en una cantidad de alrededor de 0.5 hasta alrededor de 10 moles, preferiblemente de alrededor de 0.9 hasta alrededor de 3 moles, con relación a 1 mol del compuesto (Ih).

La "base" es por ejemplo, carbonato de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.), carbonato ácido de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio, etc.), hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-diisopropiletilamina, trietilendiamina, 4-metilmorfolina, etc.

El "catalizador de metal de transición" es, por ejemplo, un catalizador de paladio [por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, etc.], etc. El catalizador de metal de transición se usa en una cantidad de alrededor de 0.001 hasta alrededor de 3 moles, preferiblemente de alrededor de 0.02 hasta alrededor de 0.2

moles, con relación a 1 mol del compuesto (Ih).

El solvente es, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, disulfuro de carbono, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., agua o un solvente mezclado de los mismos o similares.

La temperatura de reacción es usualmente 0 hasta 250°C preferiblemente 50 hasta 150°C. El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 5 minutos hasta alrededor de 48 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 24 horas.

En la presente reacción, el tiempo de reacción puede reducirse usando un reactor de microondas, etc.

El producto puede usarse en la siguiente reacción como una solución de reacción como es o un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El compuesto (Ij) que tiene un grupo hidrocarburo hidroxilado como un substituyente de R⁷ se produce al hacer reaccionar el compuesto (If) y el compuesto orgánico metálico (LV) representado por R¹⁵-M.

El compuesto orgánico metálico (LV) representado por

$R^{\text{I}}-M$ está comercialmente disponible, y además puede también producirse por métodos conocidos per se, por ejemplo, el método descrito en Experimental Chemistry Lecture, 4th Ed., 25 (Japanese Society of Chemistry), Maruzen, Co., Ltd.

El compuesto orgánico metálico (LV) es preferiblemente un reactivo Grignard o un reactivo orgánico de litio.

El compuesto orgánico metálico (LV) se usa en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 30 moles, preferiblemente de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 10 moles, con relación a 1 mol del compuesto (If).

La presente reacción se llevo a cabo ventajosamente sin un solvente o con un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede e incluyen, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno, etc., éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., carbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., o un solvente mezclado de los mismos o similares.

El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 24 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 5 horas. La temperatura de reacción es usualmente de alrededor de -100 hasta alrededor de 120°C , preferiblemente de alrededor de -80 hasta alrededor de 60°C .

El producto puede usarse en la siguiente reacción como un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional y purificarse

fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

Además, el compuesto (Ij) puede también producirse al hacer reaccionar el compuesto (Ie).

El "agente reductor" es, por ejemplo, hidruro de metal tales como hidruro de aluminio, hidruro de isobutilaluminio, etc., complejo de hidruro de metal tales como hidruro de aluminio de litio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, etc. El agente reductor se usa en una cantidad de alrededor de 0.3 hasta alrededor de moles, preferiblemente de alrededor de 0.5 hasta de alrededor de 2.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (Ie).

La presente reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, disulfuro de carbono, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

La temperatura de reacción es usualmente -40 hasta 120°C, preferiblemente -20 hasta 80°C. El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 5 minutos hasta alrededor de 24

horas, preferiblemente de alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 5 horas.

El producto puede usarse en la siguiente reacción como una solución de reacción como es o un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El compuesto (Ie) puede también producirse al hacer reaccionar el compuesto de oxidación (Ij).

El "agente de oxidación" es, por ejemplo, ácido de cromo anhidro, cromatos tales como clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio, bicromato de sodio, bicromato de potasio, etc., peryodatos tales como ácido para-peryodico, ácido meta-peryodico, meta-peryodato de sodio, etc., óxidos de metal tales como dióxido de magnesio, óxido de plata, óxido de plomo, etc. Combinación con los sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc. y un agente desintegrante tales como cloruro de oxalilo, N,N-diciclohexilcarbodiimida, etc., pueden usarse. El agente oxidante se usa en una cantidad de alrededor de 1 hasta alrededor de 30 moles, preferiblemente de alrededor de 1 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol del compuesto (Ij).

La presente reacción se llevó a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede e incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, disulfuro de carbono, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-

dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., agua o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

La temperatura de reacción es usualmente -90 hasta 200°C, preferiblemente -80 hasta 120°C. El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 5 minutos hasta alrededor de 48 horas, preferiblemente de alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 16 horas.

El producto puede usarse en la siguiente reacción como una solución de reacción como es o un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El compuesto (Ik) tiene un grupo aralquilo hidroxilado ($R^{15}CH_2$) como un sustituyente de R^7 puede producirse por el compuesto sujeto (Ij) a deshidratación reductiva.

La deshidratación reductiva es, por ejemplo, reducción de catalizador conocido per se, un método en el cual un reactivo de organosililo (un reactivo alquilsilano, etc.) se uso, etc.

En la reducción catalítica, el compuesto (Ij) se hace reaccionar con un catalizador de metal bajo una atmósfera de hidrógeno para producir el compuesto (Ik). Un catalizador ácido adecuado puede agregarse, si se desea.

El "catalizador de metal" es, por ejemplo, níquel Raney, óxido de platino, metal de paladio, paladio en carbono

activado, etc. El "catalizador de metal" se usó respectivamente en una cantidad usualmente de alrededor de 0.1 hasta alrededor de 1000% en peso, preferiblemente de alrededor de 1 hasta alrededor de 20% en peso, con relación al compuesto (Ij).

El "catalizador ácido" es, por ejemplo, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, etc., ácidos minerales tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, etc. El "catalizador ácido" se usa respectivamente en una cantidad de alrededor de 0.1 hasta una cantidad excesiva, con relación a 1 mol del compuesto (Ij).

La presente reacción se llevó a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluye, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., ácidos orgánicos tales como ácido acético, agua, etc., o una solvente mezclado de los mismos o similares. La presión de hidrógeno es usualmente de alrededor de 1 hasta alrededor de 100 atm., preferiblemente de alrededor de 1 hasta alrededor de 5 atm. El tiempo de reacción es usualmente alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 48 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hasta 24 horas. La temperatura de reacción es usualmente de alrededor de 0 hasta alrededor de 120°C,

preferiblemente de alrededor de 20 hasta alrededor de 80°C.

Después de que se retira el catalizador, el producto se puede aislar de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional, y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

En el método en donde el reactivo organosililo (reactivo alquilsilano) se usa, el compuesto (Ik) puede producirse al hacer reaccionar el compuesto (Ij) con un reactivo alquilsilano y un ácido.

El reactivo alquilsilano es, por ejemplo, trietilsilano, fenildimetilsilano, etc. El "reactivo alquilsilano" se usó respectivamente en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 20 moles, preferiblemente de alrededor de 1 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol del compuesto (Ij).

El ácido es, por ejemplo, ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, etc. El ácido se usa respectivamente en una cantidad alrededor de 0.1 hasta una cantidad excesiva, con relación a 1 mol del compuesto (Ij).

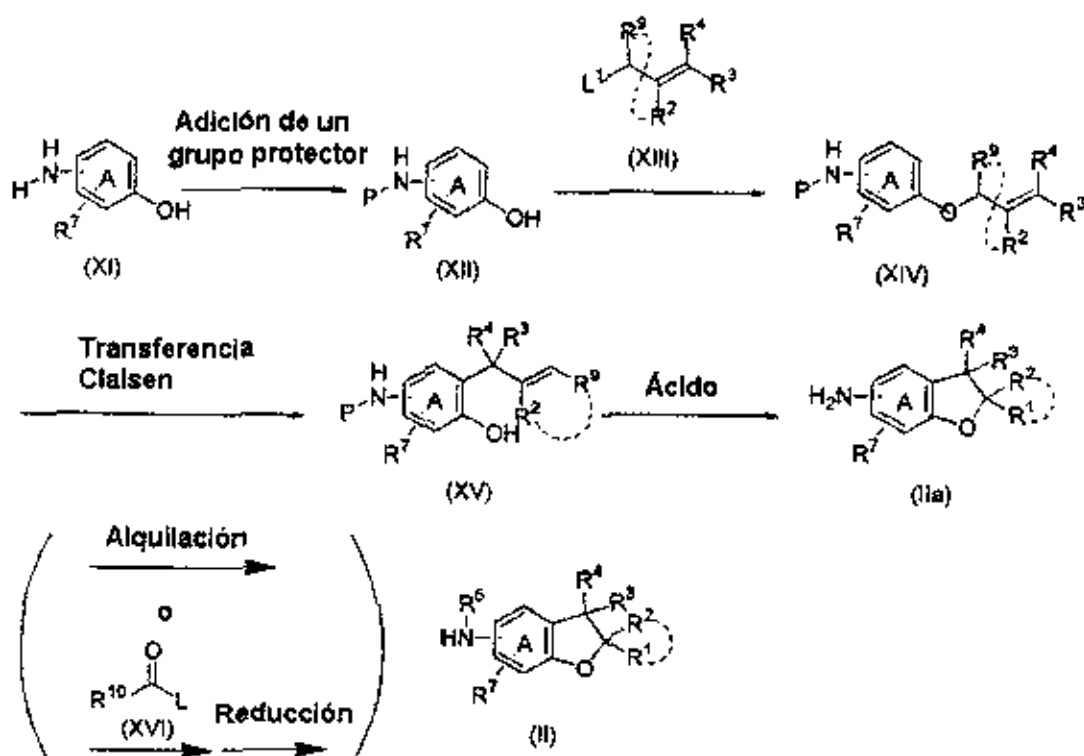
La presente reacción se llevó a cabo ventajosamente sin un solvente o con un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., carbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético,

etc., o un solvente mezclado de los mismos o similares.

El producto puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional, y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.). El compuesto mencionado arriba (II) se produce por, métodos conocidos per se, por ejemplo, el método descrito en JP-A-1993-140142, o métodos análogos de los mismos, etc.

Además, el compuesto (IIa), un derivado de dihidrobenzofurano el cual contiene el compuesto (II), puede producirse por métodos conocidos per se, por ejemplo, el método descrito en el Esquema de Reacción 8 o Esquema de Reacción 9 a continuación el cual se describe en W02003-004485, etc. Además, los otros compuestos los cuales contienen el compuesto (II), pueden también producirse por el método conocido del compuesto (IIa), si es necesario.

Esquema de Reacción 8



En el Esquema de Reacción 8, R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo formado por deducir un metileno de R^1 . R^{10} es un grupo formado al deducir un metileno de R^5 . Otros símbolos tienen el mismo significado como se definen arriba.

El compuesto obtenido (IIa) puede someterse a alquilación, si es necesario. La alquilación puede llevarse a cabo al hacer reaccionar el compuesto (IIa) con un agente alquilante correspondiente al compuesto objetivo (II), si se desea, bajo la presencia de una base.

El agente alquilante se usan en una cantidad de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 2.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (IIa).

La "base" es, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato ácido de sodio, etc., aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, etc., aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc., hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc., amidas de metal tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc., alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, etc., o similares.

1470
#93

La base se usa en una cantidad de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 2.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (IIa).

La presente reacción se llevó a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o un solvente mezclado de los mismos o similares.

El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 48 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora hasta alrededor de 24 horas. La temperatura de reacción es usualmente alrededor de -20 hasta alrededor de 200°C, preferiblemente de alrededor de 0 hasta alrededor de 150°C.

Alternativamente, un método puede usarse en donde el compuesto (IIa) y el compuesto (XVI) se hacen reaccionar, si se desea, bajo la presencia de base o ácido para producir acilamida, la cual se reduce por un agente reductor.

El compuesto (XVI) se usó en una cantidad de alrededor de 1.0 hasta 5.0 moles, preferiblemente de alrededor de 1.0 hasta 2.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (IIa).

La "base" es, por ejemplo, bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, etc.

El "ácido" es, por ejemplo, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, etc.

La "base" se usa en una cantidad de alrededor de 0.1 hasta 10 equivalentes, preferiblemente 0.8 hasta 2 equivalentes, con relación al compuesto (IIa).

El "ácido" se usa en una cantidad de alrededor de 0.1 hasta 10 equivalentes, preferiblemente 0.8 hasta 3 equivalentes, con relación al compuesto (IIa).

La presente reacción se llevó a cabo ventajosamente sin un solvente o con un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., hidrocarburos aromáticos que contienen nitrógeno tales como piridina, lutidina, quinolina, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares. La temperatura de reacción es de alrededor de -20 hasta 150°C, preferiblemente 0 hasta 100°C. El tiempo de reacción es usualmente 5 minutos hasta 24 horas, preferiblemente 10 minutos hasta 5 horas.

Así, la acilamida obtenida puede usarse en la siguiente reacción como una solución de reacción como es o un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de

reacción de conformidad con un método convencional y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El agente reductor es, por ejemplo, hidruro de metal tales como borohidruro de sodio, hidruro de aluminio de litio, etc., boranos tales como complejo de tetrahidrofurano de borano, etc.

Además, un catalizador ácido puede agregarse con el agente reductor, si se desea. El catalizador ácido es, por ejemplo, ácido Lewis tales como complejo de dietil éter trifluoroborano, cloruro de aluminio, etc.

El agente reductor se usó respectivamente en una cantidad de alrededor de 0.25 hasta alrededor de 10 moles, preferiblemente de alrededor de 0.5 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol de acilamida.

Los ácidos Lewis se usaron respectivamente en una cantidad de alrededor de 0.25 hasta alrededor de 10 moles, preferiblemente de alrededor de 0.5 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol de acilamida.

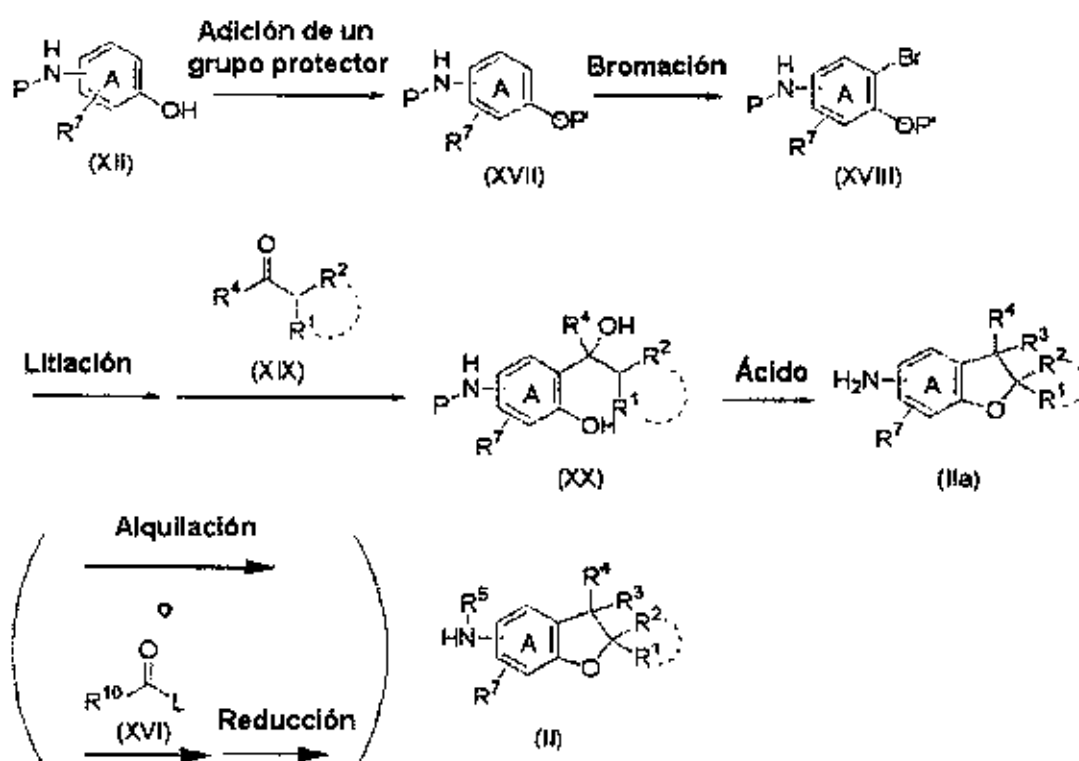
La presente reacción se lleva a cabo ventajosamente en un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, agua, etc., o un solvente mezclado de los mismos o similares.

El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 30

minutos hasta alrededor de 24 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora hasta alrededor de 16 horas. La temperatura de reacción es usualmente de alrededor de 0 hasta alrededor de 150°C, preferiblemente de alrededor de 20 hasta alrededor de 100°C.

Así, el producto obtenido (II) puede usarse en el método descrito en el Esquema de Reacción (I) como una solución de reacción como es o un producto crudo, un producto crudo, puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

Esquema de Reacción 9



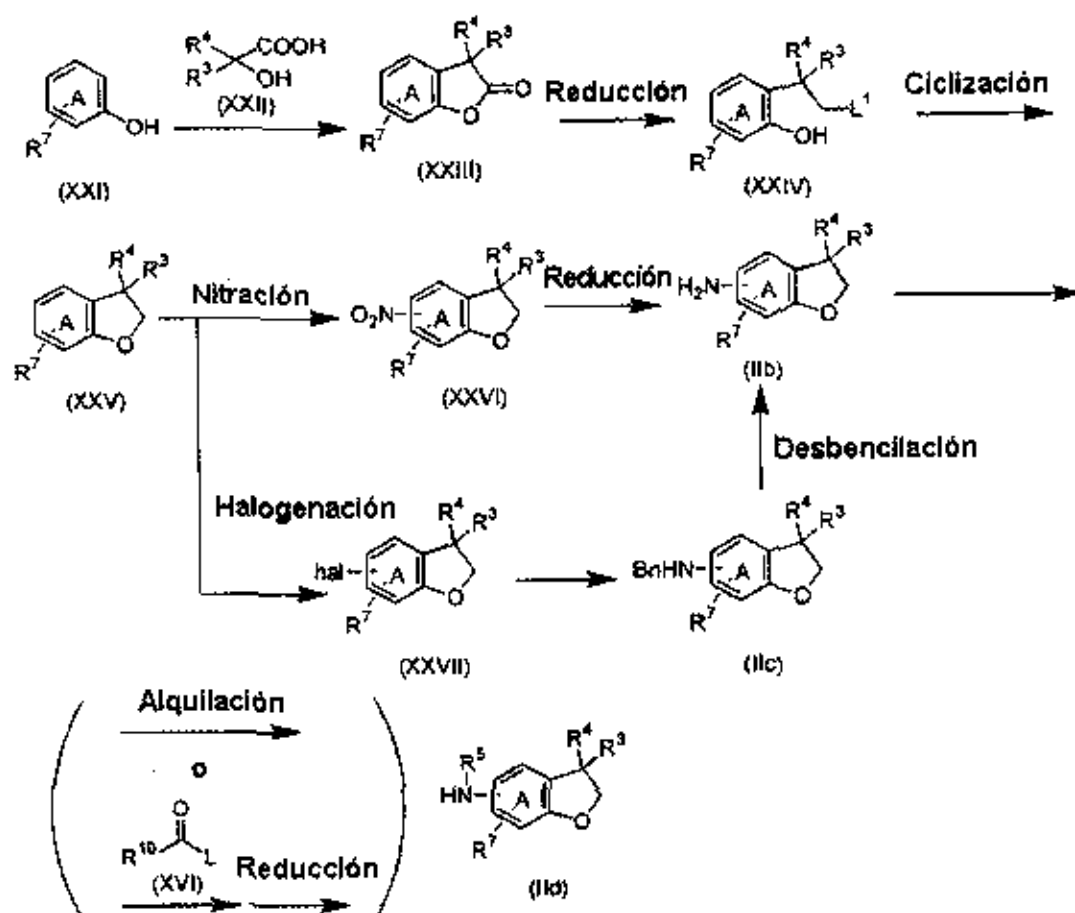
En el Esquema de Reacción 9, P' es un grupo protector del grupo hidroxilo, y otros símbolos que tienen el mismo significado como se define arriba

El compuesto (XVII) se produce al someter al compuesto (XII) a una adición de un grupo protector el cual se usó generalmente en la química del péptido, etc.

El compuesto (IIa) se proporciona para la siguiente reacción, si se desea, como en el método descrito en el Esquema de Reacción 8.

Además, los compuestos (IIb), (IIe), y (IId) los cuales se contienen en el compuesto (II), también se producen por un método descrito en el siguiente Esquema de Reacción 10.

Esquema de Reacción 10



En el Esquema de Reacción 10, hal es un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), y otros símbolos tienen el mismo significado como se define arriba.

El compuesto (XXIII) puede producirse al hacer reaccionar el compuesto (XXI) con el compuesto (XXII) bajo una condición ácida.

El compuesto (XXI) está comercialmente disponible, y además también se produce por métodos conocidos per se, por ejemplo, el método descrito en Experimental Chemistry Lecture 20, 4th Ed., (Japanese Society of Chemistry), 111 to 185, Maruzen, Co., Ltd. y métodos análogos de los mismos.

El compuesto (XXII) está comercialmente disponible, y además también se produce por métodos conocidos per se y métodos análogos de los mismos.

El "ácido" es, por ejemplo, ácidos Lewis tales como cloruro de aluminio, cloruro de hierro, cloruro de estaño, tetracloruro de titanio, dietil éter trifluoruro de boro, etc., ácidos minerales tales como ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, etc., ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluorometansulfónico, etc.

El ácido se usa en una cantidad de, por ejemplo, usualmente alrededor de 0.5 hasta alrededor de 100 moles,

preferiblemente de alrededor de 10 hasta alrededor de 50 moles, con relación a 1 mol del compuesto (XXI) cuando los ácidos minerales se usan, y usualmente de alrededor de 0.1 hasta alrededor de 20 moles, preferiblemente alrededor de 0.1 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol del compuesto (XXI) cuando los ácidos sulfónico se usan.

La reacción presente se lleva a cabo ventajosamente sin un solvente o con un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no están particularmente limitados si la reacción procede. Por ejemplo, cuando se usan los ácidos minerales, el solvente es, preferiblemente un solvente mezclado de agua o solventes orgánicos tales como hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano, etc., hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, etc., éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, dietil éter, diisopropil éter, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., o agua.

El tiempo de reacción usualmente es alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 24 horas, preferiblemente alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 6 horas. La temperatura de reacción usualmente es alrededor de -78 hasta alrededor de 200°C, preferiblemente alrededor de -20 hasta alrededor de 150°C.

El producto que se puede usar en la siguiente reacción como un producto crudo, o se puede aislar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional, y se purifica fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El compuesto (XXIV) se produce por reducción del Compuesto (XXIII).

El agente de reducción es, por ejemplo, hidruros de metal tal como hidruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, etc., complejos de hidruros de metal tal como borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de aluminio de litio, hidruro de aluminio bis (2-metoxietoxi) de sodio, etc., complejos de borano tales como complejo de tetrahidrofurano de borano, dimetilsulfuro de borano, etc., alquilboranos tales como texilborano, diamilborano, etc., diborano, etc.

Además, se puede agregar un catalizador ácido con el agente de reducción, si se desea. El catalizador ácido es, por ejemplo, ácidos de Lewis tales como complejo de dietil éter de trifluoroborano, cloruro de aluminio, etc.

El agente de reducción se usa respectivamente en una cantidad de alrededor de 0.25 hasta alrededor de 10 moles, preferiblemente alrededor de 0.5 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXIII).

Los ácidos de Lewis se usan respectivamente en una cantidad de alrededor de 0.25 hasta alrededor de 10 moles, preferiblemente alrededor de 0.5 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol de Compuesto (XXIII).

La reacción presente se lleva a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Los solventes no están limitados particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano,

hexano, agua, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El tiempo de reacción usualmente es alrededor de 30 minutos o alrededor de 24 horas, preferiblemente alrededor de 1 hora hasta alrededor de 16 horas. La temperatura de reacción usualmente es alrededor de 0 hasta alrededor de 150°C, preferiblemente alrededor de 20 hasta alrededor de 100°C.

El producto (XXIV) así obtenido se puede aislar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional de separación, tal como recristalización, destilación, cromatografía, etc.

El compuesto (XXV) se produce por conversión del Compuesto (XXIV) (por ejemplo, el compuesto en el cual L¹ es hidroxil) a sulfonato o haluro, y se somete a cristalización. El compuesto de sulfonato se sintetiza por reacción del Compuesto (XXIV) y compuesto de cloruro de sulfonilo que corresponde (por ejemplo, cloruro de bencensulfonilo, cloruro de toluensulfonilo, cloruro de alquilsulfonilo C₁₋₄, por ejemplo, cloruro de metansulfonilo, etc.) bajo la presencia de base.

El compuesto de cloruro de sulfonilo se usa respectivamente en una cantidad de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 10 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXIV). La base es, por ejemplo, bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, etc.

La base se usa respectivamente en una cantidad de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 50 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 20 moles, con relación a

1 mol del Compuesto (XXIV).

La reacción presente se lleva a cabo ventajosamente sin un solvente o con un solvente inerte a la reacción. Los solventes no están limitados particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbano, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., hidrocarburos aromáticos que contienen nitrógeno tales como piridina, litudina, quinolina, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares. La temperatura de reacción es alrededor de -78 hasta alrededor de 150°C , preferiblemente alrededor de -30 hasta alrededor de 100°C . El tiempo de reacción usualmente es desde 5 minutos hasta 24 horas, preferiblemente de 10 minutos hasta 5 horas.

El producto se puede usar en la siguiente reacción como el producto de reacción como está o un producto crudo, o se puede separar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional, y se puede purificar fácilmente por

1480
1508

etc., halógeno, cloruro de tionilo, etc.).

El agente de halogenación se usa en una cantidad desde alrededor de 1.0 hasta alrededor de 100 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 10 moles, con relación a 1 mol de Compuesto (XXIV). La reacción presente se lleva a cabo ventajosamente sin un solvente o con un solvente inerte a la reacción. Los solventes no están limitados particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., óxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o un solvente cualquiera de los mismos, o similares. La temperatura de reacción es alrededor de 0 hasta alrededor de 200°C, generalmente de 10 hasta 100°C. El tiempo de reacción puede ser desde 10 minutos hasta 24 horas, generalmente de 10 minutos hasta 5 horas.

El producto se puede usar en la siguiente reacción como un reactivo de reacción como está o un producto crudo, o se puede usar en la mezcla de reacción de acuerdo con un procedimiento analítico, y se puede purificar fácilmente por procedimientos usuales de separación (por ejemplo, destilación, cromatografía, etc.).

El compuesto (XV) también se sintetiza al someter el compuesto (XIV) a halogenación o a cristalización en base. La base es, por ejemplo, bases

orgánicas tales como trietilamina, piridina, etc.

La base se usa respectivamente en una cantidad de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 50 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 20 moles, con relación a 1 mol del compuesto de sulfonato o haluro. La reacción presente se lleva a cabo ventajosamente sin un solvente o con un solvente inerte a la reacción. Los solventes no están limitados particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., ésteres tales como acetato de etilo, etc., agua o un solvente mezclado de los mismos, o similares. La temperatura de reacción es alrededor de -10 hasta 250°C, preferiblemente de 0 hasta 120°C. El tiempo de reacción usualmente es desde 10 minutos hasta 6 horas, preferiblemente de 10 minutos hasta 2 horas.

El producto se puede usar en la siguiente reacción como una solución de reacción como está o un producto crudo, o se puede aislar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional, y se puede purificar fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

Alternativamente, también se puede usar la reacción de Mitsunobu (Synthesis, 1981, pp. 1-27).

En esta reacción, el Compuesto (XXIV) en el cual L^1 es OH, se somete a cristalización intramolecular bajo la presencia de azodicarboxilatos (por ejemplo, dietil azodicarboxilato, etc.) y fosfinas (por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina, etc.) para dar el Compuesto (XXV).

Los "azodicarboxilatos" y las "fosfinas" se usan respectivamente en una cantidad de alrededor de 1.0 hasta 5.0 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta 2.0 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXIV).

La reacción presente se lleva a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Los solventes no están limitados particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El tiempo de reacción usualmente es de 5 minutos hasta 48 horas, preferiblemente de 30 minutos hasta 24 horas. La temperatura de reacción es usualmente de -20 hasta de 200°C , preferiblemente de 0 hasta 100°C .

Además, el Compuesto (XXVI) se puede sintetizar por nitración del Compuesto (XXV). El agente de nitración es, por ejemplo, ácido mezclado, nitrato de acetilo, ácido nítrico vaporizado, nitrato de potasio, nitrato de amonio,

tetrafluoroborato de nitronio, trifluorometansulfonato de nitronio, etc. El agente de nitración se usa en una cantidad de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 50 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 10 moles, con relación a 1 mol del Compuestos (XXV). La reacción presente se lleva a cabo ventajosamente sin un solvente o con un solvente inerte para la reacción. Los solventes no están limitados particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, etc., anhídrido ácido tal como anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, etc., ácidos minerales tales como ácido sulfúrico, ácido nítrico, etc., hidrocarburos saturados tales como hexano, ciclohexano, etc., carbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El tiempo de reacción usualmente es alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 24 horas, preferiblemente alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 16 horas. La temperatura de reacción es usualmente alrededor de -10 hasta alrededor de 200°C, preferiblemente alrededor de -10 hasta alrededor de 120°C.

El producto se puede usar en la siguiente reacción como una solución de reacción como está o un producto crudo, o se puede aislar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional, y se puede purificar fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El Compuesto (IIb) se produce por reducción del Compuesto (XXVI).

El agente de reducción que se usa en la reducción es, por ejemplo, hidruros de metal tales como hidruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, etc., hidruros de complejos de metal tales como borohidruro de sodio, hidruro de aluminio de litio, etc., complejos de borano tales como complejo de tetrahidrofurano de borano, dimetilsulfuro de borano, etc., alquilboranos tales como borano de texilo, diamilborano, etc., dibotano, o metales tales como zinc, aluminio, estaño, hierro, etc., metales alcalinos (sodio, litio, etc.)/amoníaco líquido (reducción en lote), etc. Además el catalizador de hidrogenación es, por ejemplo, carbono de paladio, óxido de platino, níquel Raney, cobalto Raney, etc. La fuente de hidrógeno es, por ejemplo, ácido fórmico, formiato de amonio, hidrazina, etc. además del hidrógeno en fase gaseosa.

El "agente de reducción" se usa en una cantidad de, por ejemplo, alrededor de 1.0 hasta alrededor de 10 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 3.0 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXVI) con los hidruros de metal o hidruro de complejo de metal se usa, alrededor de 1.0 hasta alrededor de 10 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 5.0 moles con los complejos de borano, alquilboranos o diborano se usa, y alrededor de 1.0 hasta alrededor de 20 equivalentes, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 5.0 equivalentes cuando se usan metales o metales alcalinos para 1 mol de Compuesto (XXVI). En caso de hidrogenación, el catalizador tal como carbono de paladio, óxido de platino, níquel Raney, cobalto Raney, etc., se usan en una cantidad de alrededor de 5 a 1000% en

peso, preferiblemente alrededor de 10 hasta 300% en peso, con relación al Compuesto (XXVI). Cuando se usa la fuente de hidrógeno diferente al hidrógeno en fase gas, se usa en una cantidad de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 20 moles, preferiblemente alrededor de 2.0 hasta alrededor de 10 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXVI).

La reacción presente se lleva a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Los solventes no están limitados particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., éteres tales como dietil éter, etrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., ácido fórmico, ácidos orgánicos tales como ácido acético, agua, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares. Cuando se usa el catalizador de níquel Raney o cobalto Raney, las aminas tales como amoniaco, etc., se pueden agregar además para inhibir la reacción inversa.

El tiempo de reacción varía dependiendo de los tipos o cantidades de agente de reducción o actividad o cantidad de catalizador, pero usualmente es alrededor de 1 hora hasta alrededor de 100 horas, preferiblemente alrededor de 1 hora hasta alrededor de 50 horas. La temperatura de reacción es usualmente alrededor de 0 hasta alrededor de 150°C, preferiblemente alrededor de 20 hasta alrededor de 100°C. Cuando se usa un catalizador de hidrogenación, la presión de hidrógeno usualmente es de 1 hasta 100 atmósferas.

El producto (IIb) así obtenido se puede aislar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional, y

se puede purificar fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El compuesto (XXVII) se produce por reacción del Compuesto (XXV) y un reactivo de halogenación.

El "reactivo de halogenación" es, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, imidas tales como N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida, etc., aductos de halógeno tales como tribromuro de benciltrimetilamonio, etc. El "reactivo de halogenación" se usa en una cantidad desde alrededor de 0.8 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 2.0 moles, con relación a 1 mol de compuesto (XXV).

La reacción presente se lleva a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no están limitados particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, etc., nitroalcanos tales como nitrometano, etc., aminas aromáticas tales como piridina, lutina, quinolina, etc., un solvente mezclado de los mismos, o similares.

La reacción presente se lleva a cabo bajo la presencia de base o ácido de Lewis o fierro, si se desea.

La "base" es, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, carbonato ácido de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio, etc., aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, etc., aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc. La base se usa en una cantidad desde alrededor de 0.8 hasta alrededor de 10 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXV).

El "ácido de Lewis" es, por ejemplo, cloruro de hierro, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, etc. El ácido de Lewis se usa en una cantidad de alrededor de 0.01 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXV).

El "fierro" se usa en una cantidad de alrededor de 0.01 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXV).

La temperatura de reacción es alrededor de -50 hasta alrededor de 150°C, preferiblemente alrededor de -20 hasta alrededor de 100°C. El tiempo de reacción usualmente es alrededor de 5 minutos hasta alrededor de 24 horas, preferiblemente alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 12 horas.

Además, cuando un átomo de halógeno se sustituye en el anillo A del Compuesto (XXI), el Compuesto (XXVII) se puede producir sin halogenación.

El producto se puede usar en la siguiente reacción como una solución de reacción como está o un producto crudo, o se puede aislar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional, y se puede purificar fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El Compuesto (IIc) se produce por reacción del Compuesto (XXVII) y bencilamina, si se desea, bajo la presencia de base. Si es necesario se puede usar un catalizador tal como cobre, sal de cobre, etc., o un catalizador tal como paladio o níquel, etc., y también se puede usar un ligando (por ejemplo, fosfina o piridinas, etc.) de acuerdo con el método descrito en Chemistry Letters, 1983, pp. 927-928.

La bencilamina se usa en una cantidad desde alrededor de 0.8 hasta alrededor de 10.0 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 5.0 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXVII).

La "base" es, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, carbonato ácido de sodio, etc., aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, etc., aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc., hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc., amidas de metal tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilacida de litio, etc., alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, tert-butóxido de potasio, etc., o

1490
1517

similares.

La "base" se usa en una cantidad desde alrededor de 0.8 hasta alrededor de 10 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 5.0 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXVII).

La reacción presente se lleva a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Los solventes no están limitados particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El "catalizador de cobre" es, por ejemplo, cobre, cobre halogenado (CuI, CuBr, CuCl, etc.), óxido de cobre (CuO), etc. El catalizador de cobre se usa en una cantidad de alrededor de 0.1 hasta alrededor de 10.0 moles, preferiblemente alrededor de 0.5 hasta alrededor de 2.0 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXVII).

El "ligando" preferiblemente es fosfinas tales como trialquilfosfina, triarilfosfina, trialcóxifosfina, etc. El catalizador de paladio es, por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, bis(dibencilidenoacetona)paladio, etc.

La "fosfina" se usa en una cantidad de alrededor de

0.001 hasta alrededor de 10.0 moles, preferiblemente alrededor de 0.01 hasta alrededor de 1.0 mol, con relación a 1 mol del Compuesto (XXVII). El catalizador de paladio se usa en una cantidad de alrededor de 0.001 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente alrededor de 0.01 hasta alrededor de 0.5 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXVII).

El tiempo de reacción usualmente es alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 72 horas, preferiblemente alrededor de 1 hora hasta alrededor de 48 horas. La temperatura de reacción es alrededor de -20 hasta alrededor de 200°C, preferiblemente alrededor de 0 hasta alrededor de 150°C.

El producto se puede usar en la siguiente reacción como una solución de reacción como está o un producto crudo, o se puede aislar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional, y se puede purificar fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El Compuesto (IIb) se produce por desbencilación del Compuesto (IIc). La desbencilación se lleva a cabo por una reacción conocida per se, por ejemplo, el método descrito en T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., 1999, Capítulo de "Protection for the Amino Group", etc.

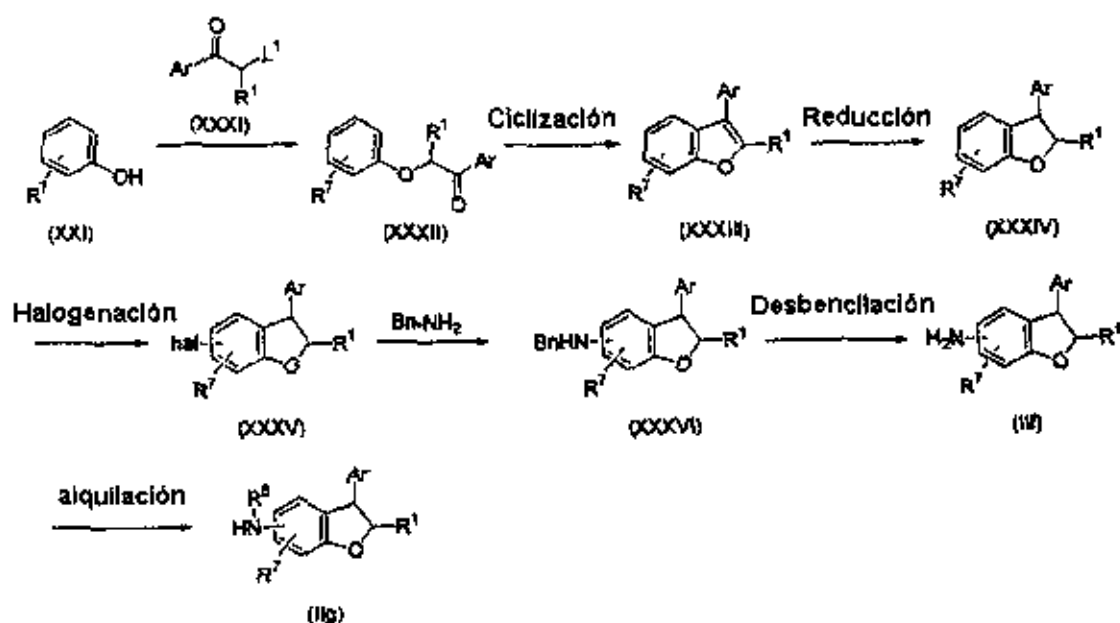
El producto se puede usar en la siguiente reacción como una solución de reacción como está o un producto crudo, o se puede aislar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional, y se puede purificar fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía,

etc.).

El Compuesto (IIId) se produce a partir del Compuesto (IIb) por el mismo método como se muestra en el Esquema de Reacción 9 en el cual el Compuesto (II) se produce a partir del Compuesto (IIa), si es necesario.

Cuando R^3 es un átomo de hidrógeno, el Compuesto (IIIf) y el Compuesto (IIg) los cuales están contenidos en el Compuesto (II), también se producen por un método descrito en el Esquema de Reacción 11 que sigue.

Esquema de Reacción 11.



En el Esquema de Reacción 11, cada símbolo tiene el mismo significado como se definió anteriormente.

El Compuesto (XXXII) se produce por reacción del Compuesto (XXI) y Compuesto (XXXI), si se desea, bajo la presencia de la base.

El Compuesto (XXXI) está disponible comercialmente, y además también se puede producir por métodos conocidos per se.

La "base" es, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, carbonato ácido de sodio, etc., aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, etc., aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc., hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc., amidas de metal tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilacida de litio, etc., alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, tert-butóxido de potasio, etc., o similares.

El compuesto (XXXI) se usa en una cantidad de alrededor de 0.7 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 3.0 moles, con relación a 1 mol de Compuesto (XXI).

La base se usa en una cantidad desde alrededor de 0.8 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 3.0 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXI). Además, si se desea, la sal de amonio cuaternaria se puede combinar y hacer reaccionar con la base en la producción del Compuesto (XXXII). La "sal de amonio cuaternaria" es, por ejemplo, yoduro de tetrabutilamonio, etc.

La sal de amonio cuaternaria se usa en una cantidad desde alrededor de 0.1 hasta alrededor de 2.0 moles, preferiblemente alrededor de 0.5 hasta alrededor de 1.0 mol, con relación a 1 mol del Compuesto (XXI).

La reacción presente se lleva a cabo ventajosamente

usando un solvente inerte a la reacción. Los solventes no están limitados particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El tiempo de reacción usualmente es alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 96 horas, preferiblemente alrededor de 1 hora hasta alrededor de 72 horas. La temperatura de reacción es alrededor de 0 hasta alrededor de 120°C, preferiblemente alrededor de 0 hasta alrededor de 60°C.

La reacción de Mitsunobu (Synthesis, 1981, pp. 1-27) también se puede usar en lugar de la reacción antes mencionada.

Esta reacción se lleva a cabo por reacción del Compuesto (XXXI) en la cual L^1 es OH bajo la presencia de azodicarboxilatos (por ejemplo, dietil azodicarboxilato, etc.) y fosfinas (por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina, etc.). El compuesto (XXXI) se usa en una cantidad de desde alrededor de 0.8 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente desde 1.0 hasta alrededor de 3.0 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXI).

Los "azodicarboxilatos" y las "fosfinas" se usan respectivamente en una cantidad desde alrededor de 0.8

hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente desde 1.0 hasta alrededor de 3.0 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXI).

La reacción presente se lleva a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Los solventes no están limitados particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El tiempo de reacción usualmente es alrededor de 5 minutos hasta alrededor de 48 horas, preferiblemente alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 24 horas. La temperatura de reacción usualmente es alrededor de -20 hasta alrededor de 200°C, preferiblemente alrededor de 0 hasta alrededor de 100°C.

El producto que se puede usar en la siguiente reacción como un producto crudo, o se puede aislar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional, y se purifica fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El compuesto (XXIII) se produce al someter el Compuesto (XXXII) a ciclización conocida per se.

Para esta ciclización, se usa un ácido.

El "ácido" es, por ejemplo, ácidos de Lewis tales como

cloruro de aluminio, cloruro de hierro, cloruro de estaño, tetracloruro de titanio, dietil éter de trifluoruro de boro, etc., ácidos minerales tales como ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, etc., ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluorometansulfónico, etc., resina ácido o arcilla tal como zeolita, Amberlite, Monsmorilonita, etc., o similares.

El "ácido" se usa respectivamente en una cantidad de cantidad catalítica a cantidad excesiva para el Compuesto (XXXII), preferiblemente alrededor de 0.8 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol de Compuesto (XXXII). La resina ácida o arcilla se usa en una actividad desde alrededor de 0.1 hasta 50 gramos, preferiblemente 1 hasta 5 gramos, con relación a 1 gramo de Compuesto (XXXII).

La reacción presente se lleva a cabo ventajosamente sin un solvente inerte a la reacción. Los solventes no están limitados particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., disulfuro de carbono, nitroalcanos tales como nitrometano, etc., nitroarilos tales como nitrobenceno, etc., carbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, 1,2-diclorobenceno, etc., ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El tiempo de reacción usualmente es alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 96 horas, preferiblemente

alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 16 horas. La temperatura de reacción usualmente es alrededor de -70 hasta alrededor de 200°C, preferiblemente alrededor de -20 hasta alrededor de 150°C.

El producto que se puede usar en la siguiente reacción como una solución de reacción o un producto crudo, o se puede aislar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional, y se purifica fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El compuesto (XXXIV) se produce por reducción del Compuesto (XXXIII).

La reducción se lleva a cabo por reducción catalítica, un método en el cual se usa un reactivo de organosililo (un reactivo alquilsilano, etc.), etc.

La reducción catalítica se lleva a cabo por reacción conocida per se, por ejemplo, usando catalizador tal como carbono de paladio, etc., bajo atmósfera de hidrógeno. Después de que se remueve el catalizador, el producto se puede usar en la siguiente reacción como una solución de reacción como está o un producto crudo, o se puede aislar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional, y se purifica fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

En el método en donde se usa el reactivo de organosililo (reactivo alquilsilano), el Compuesto (XXXIV) se puede producir por reacción del Compuesto (XXXIII) con un reactivo alquilsilano y un ácido.

El reactivo alquilsilano es, por ejemplo, trietilsilano,

fenildimetilsilano, etc. El "reactivo alquilsilano" se usa respectivamente en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 20 moles, preferiblemente alrededor de 1 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXXIII).

El ácido es, por ejemplo, ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, etc. El ácido se usa respectivamente en una cantidad de alrededor de 0.1 hasta cantidad excesiva, con relación a 2 mol del Compuesto (XXXIII).

La reacción presente se lleva a cabo ventajosamente sin un solvente o con un solvente inerte a la reacción. Los solventes no están limitados particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., carbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El producto se puede aislar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional, y se purifica fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El compuesto (XXXV) se produce por reducción del Compuesto (XXXIV) y reactivo de halogenación.

El "reactivo de halogenación" es, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, imidas tales como N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida, etc., los aductos de halógeno tales como tribromuro de benciltrimetilamonio, etc., o similares. El reactivo de halogenación se usa en una cantidad de desde

alrededor de 0.8 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 2.0 moles, con relación a 1 mol de compuesto (XXXIV).

La reacción presente se lleva a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Los solventes no están limitados particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, etc., nitroalcanos tales como nitrometano, etc., aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, quinolina, etc., un solvente mezclado de los mismos, o similares.

La reacción presente se lleva a cabo bajo la presencia de base o ácido de Lewis o fierro, si se desea.

La "base" es, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, carbonato ácido de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio, etc., aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, etc., aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc. La base se usa en

una cantidad desde alrededor de 0.8 hasta alrededor de 10 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXXIV).

El "ácido de Lewis" es, por ejemplo, cloruro de fierro, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, etc. El ácido de Lewis se usa en una cantidad de alrededor de 0.01 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXXIV).

El "fierro" se usa en una cantidad de alrededor de 0.01 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXXIV).

La temperatura de reacción usualmente es alrededor de -50 hasta alrededor de 150°C, preferiblemente alrededor de -20 hasta alrededor de 100°C. El tiempo de reacción usualmente es alrededor de 5 minutos hasta alrededor de 24 horas, preferiblemente alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 12 horas. El producto que se puede usar en la siguiente reacción como una solución de reacción como está o un producto crudo, o se puede aislar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional, y se purifica fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

Además, cuando un átomo de halógeno se sustituye en un anillo de benceno del Compuesto (XXI), el Compuesto (XXXV) se puede producir sin halogenación.

El Compuesto (XXXVI) se produce por reacción del Compuesto (XXXV) y bencilamina, si se desea, bajo la presencia de base. Si es necesario se puede usar un catalizador tal como cobre, sal de cobre, etc., o un catalizador tal como paladio o níquel, etc. y también se puede usar un catalizador de liando (por ejemplo, fosfina o

piridinas, etc.) de acuerdo con el método descrito en Chemistry Letters, 1983, pp. 927-928.

La bencilamina se usa en una cantidad desde alrededor de 0.8 hasta alrededor de 10.0 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 5.0 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXXV).

La "base" es, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, carbonato ácido de sodio, etc., aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, etc., aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc., hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc., amidas de metal tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc., alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, tert-butóxido de potasio, etc., o similares.

La base se usa en una cantidad desde alrededor de 0.8 hasta alrededor de 10 moles, preferiblemente alrededor de 1.0 hasta alrededor de 5.0 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXXV).

La reacción presente se lleva a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Los solventes no están limitados particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano,

hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El catalizador de cobre es, por ejemplo, cobre, cobre halogenado (CuI, CuBr, CuCl, etc.), óxido de cobre (CuO), etc.

El catalizador de cobre se usa en una cantidad de alrededor de 0.1 hasta alrededor de 10.0 moles, preferiblemente alrededor de 0.5 hasta alrededor de 2.0 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXXV).

El "ligando" preferiblemente es fosfinas tales como trialquilfosfina, triarilfosfina, trialcoxifosfina, etc. El catalizador de paladio es, por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, bis(dibencilidenoacetona)paladio, etc. La fosfina se usa en una cantidad de alrededor de 0.001 hasta alrededor de 10.0 moles, preferiblemente alrededor de 0.01 hasta alrededor de 1.0 mol, con relación a 1 mol del Compuesto (XXXV). El catalizador de paladio se usa en una cantidad de alrededor de 0.001 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente alrededor de 0.01 hasta alrededor de 0.5 moles, con relación a 1 mol del Compuesto (XXV).

El tiempo de reacción usualmente es alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 72 horas, preferiblemente alrededor de 1 hora hasta alrededor de 48 horas. La temperatura de reacción usualmente es alrededor de -20 hasta alrededor de 200°C, preferiblemente alrededor de 0 hasta

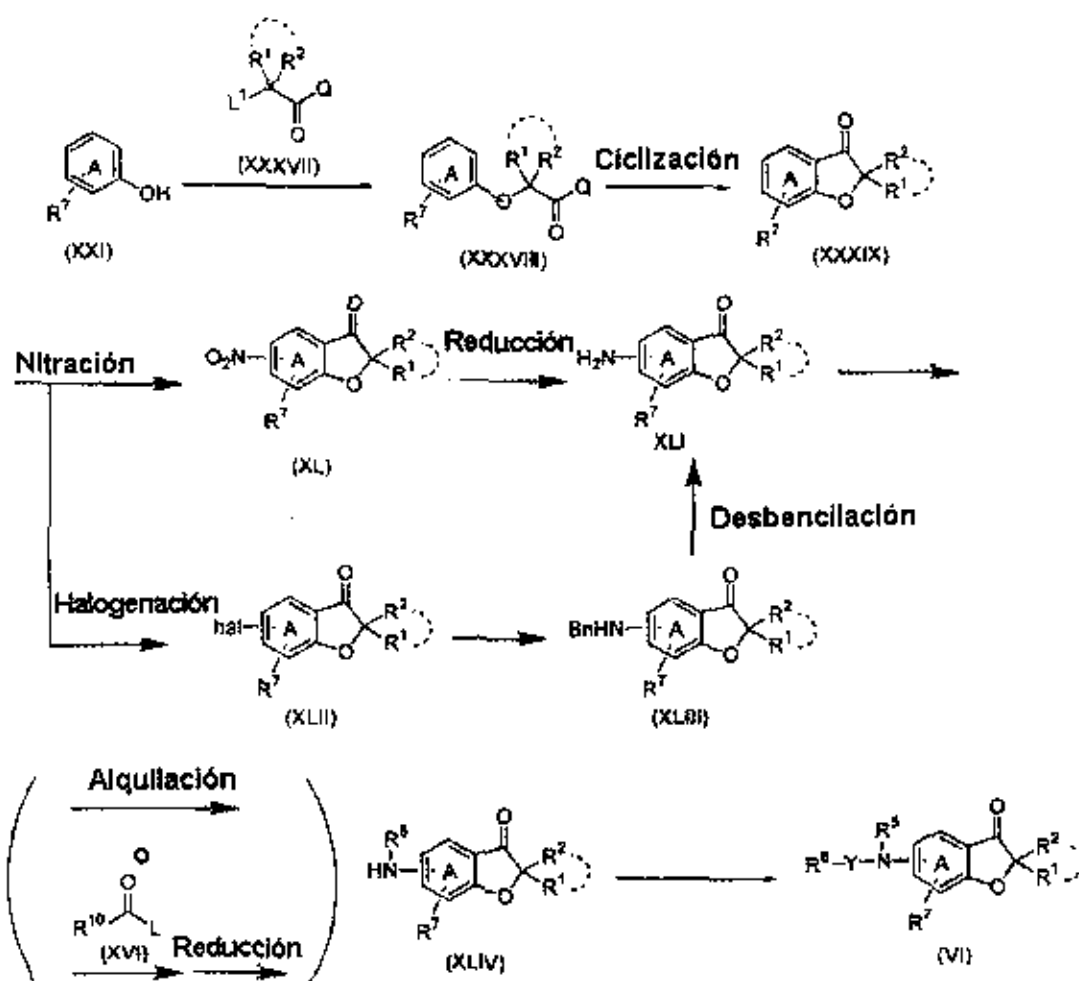
alrededor de 150°C. El producto se puede usar en la siguiente reacción como una solución de reacción como está o un producto crudo, o se puede aislar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional, y se puede purificar fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El Compuesto (IIIf) se produce por desbencilación del Compuesto (XXXVI). La desbencilación se lleva a cabo por reacción conocida per se, por ejemplo, el método descrito en T. W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., 1999, Capítulo de "Protection for the Amino Group", etc. El producto se puede usar en la siguiente reacción como una solución de reacción como está o un producto crudo, o se puede aislar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional, y se puede purificar fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El Compuesto (IIg) se produce a partir del Compuesto (IIIf) por el mismo método como se muestra en el Esquema de Reacción 9 en el cual el Compuesto (II) se produce a partir del Compuesto (IIa), si es necesario.

Además, el Compuesto (VI), también se producen por un método descrito en el Esquema de Reacción 12 que sigue.

Esquema de Reacción 12



En el Esquema de Reacción 12, el grupo representado por $-\text{CO}-\text{Q}$ es ácido carbónico o un reactivo derivado del mismo, y otros símbolos tienen el mismo significado como se define arriba. El compuesto (XXXVIII) se produce al hacer reaccionar el compuesto (XXI) y compuesto (XXXVII), si se desea, bajo la presencia de una base. La "base" es, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato cesio, carbonato ácido de sodio, etc., aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, etc., aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc., hidruro de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc., amidas de metal tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc., alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, etc., o similares.

El compuesto (XXXVII) se usa en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 3.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (XXI).

La base se usa en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 3.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (XXI). Además, si se desea, la sal de amonio cuaternaria puede agregarse con la base en compuesto producido (XXXVIII). La "sal de amonio cuaternario" es, por ejemplo, yoduro de tetrabutilamonio, etc.

La sal de amonio cuaternario se usa en una cantidad de alrededor de 0.1 hasta alrededor de 2.0 moles, preferiblemente de alrededor de 0.5 hasta alrededor de 1.0 mole, con relación a 1 mol del compuesto (XXI).

La presente reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen por ejemplo, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o un solvente mezclado del mismo, o similares.

El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 96 horas, preferiblemente de

alrededor de 1 hora hasta alrededor de 72 horas. La temperatura de reacción es usualmente de alrededor de 0 hasta alrededor de 120°C, preferiblemente de alrededor de 0 hasta alrededor de 60°C.

La reacción Mitsunobu (Synthesis, 1981, pp. 1-27) puede también usarse en lugar de la reacción mencionada arriba.

Esta reacción se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto (XXI) y compuesto (XXXVII) en el cual L¹ es OH bajo la presencia de azodicarboxilatos (por ejemplo, dietil azodicarboxilato, etc.) y fosfinas (por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina, etc.).

El compuesto (XXXVII) se usa en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 3.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (XXI).

Los "azodicarboxilatos" y las "fosfinas" se usaron respectivamente en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 3.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (XXI).

La presente reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Tales solvente no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluye, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbano, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo,

propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 5 minutos hasta alrededor de 24 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 24 horas. La temperatura de reacción es usualmente de alrededor de -20 hasta alrededor de 200°C, preferiblemente de alrededor de 0 hasta alrededor de 100°C.

El producto puede usarse en la siguiente reacción como una solución de reacción como es o un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El compuesto (XXXIX) se produce al someter al compuesto (XXXVIII) a ciclización conocida per se.

Q en la fórmula es preferiblemente, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, etc. En esta reacción, el compuesto (XXXVIII) se hace reaccionar con un ácido para dar el compuesto (XXXIX), si se desea.

El "ácido" es, por ejemplo, ácido Lewis tal como cloruro de aluminio, cloruro de hierro, cloruro de estaño, tetracloro titanio, dietil éter trifluoruro de boro, etc., ácidos minerales tales como ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, etc., ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluorometan sulfónico, etc.

El "ácido" se usa respectivamente en una cantidad de una cantidad catalítica para exceder la cantidad relativa al

compuesto (XXXVIII), preferiblemente alrededor de 0.8 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol del compuesto (XXXVIII).

La presente reacción se lleva a cabo ventajosamente sin un solvente o con un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen por ejemplo, disulfuro de carbono, nitroalcanos tales como nitrometano, etc., nitroarilos tales como nitrobenceno, etc., carbonos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,2-diclorobenceno, etc., ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, etc., ácido anhídrido tales como anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, etc., o un solvente mezclado del mismo, o similares.

El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 96 horas, preferiblemente de alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 12 horas. La temperatura de reacción es usualmente de alrededor de -70 hasta de alrededor de 200°C, preferiblemente de alrededor de -40 hasta alrededor de 150°C.

El producto puede usarse en la siguiente reacción como una solución de reacción como es o un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional, y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

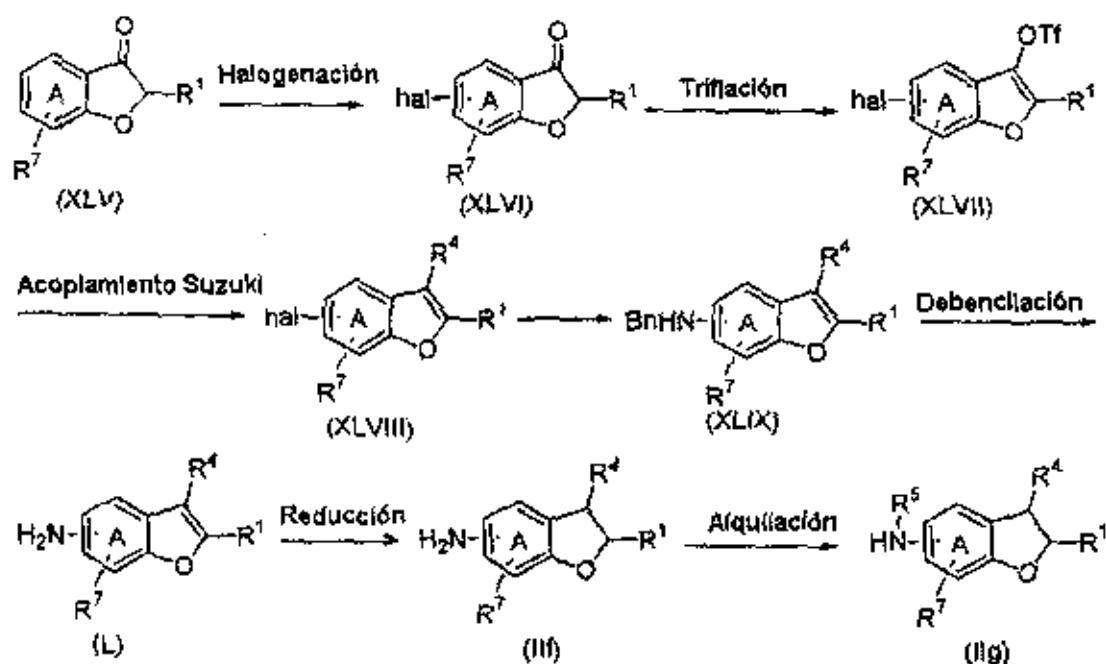
El compuesto (XLIV) se produce a partir del compuesto (XXXIX) por el mismo método como el método del compuesto

producido (IId) a partir del compuesto (XXV).

El compuesto (VI) se produce del compuesto (XLIV) por el mismo método como el método del compuesto producido (I) a partir del compuesto (II).

El compuesto (IIf) y el compuesto (IIg) el cual está contenido en el compuesto (II) se produce también por un método descrito en el siguiente Esquema de Reacción 13 cuando R^2 del compuesto (IIf) y compuesto (IIg) es H.

Esquema de Reacción 13



En el Esquema de Reacción 13, Ar es un anillo aromático opcionalmente substituido (un anillo de benceno, un anillo de naftaleno, un anillo de piridina, un anillo de furano, un anillo de tiofeno, un anillo de imidazol, etc.), y otros símbolos que tienen los mismos significados como se definen arriba.

El compuesto (XLVI) se produce al hacer reaccionar el

compuesto (XLV) y un reactivo halogenante.

El "reactivo halogenante" es, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, imidas tales como N-clorosuccinimida o N-bromosuccinida, etc., aducto de halógeno tales como tribromuro de benciltrimetilamonio, etc., o similares. Los reactivos halogenantes se usaron en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 2.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (XLV).

La presente reacción se llevó a cabo usando un solvente inerte a la reacción. Tales solvente no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluye por ejemplo, éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, etc., nitroalcanos tales como nitrometano, etc., aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, quinolina, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

La presente reacción se lleva a cabo bajo la presencia de una base o ácido lewis o fierro, si se desea.

La "base" es, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, carbonato ácido de sodio, acetato de sodio, acetato de

potasio, etc., aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, etc., aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc. La base se usa en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 10 moles, con relación a 1 mol del compuesto (XLV).

El "ácido Lewis" es, por ejemplo, cloruro de hierro, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, etc. El ácido Lewis se usa en una cantidad de alrededor de 0.01 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol del compuesto (XLV).

El "fierro" se usa en una cantidad de alrededor de 0.01 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol del compuesto (XLV).

La temperatura de reacción es usualmente de alrededor de -50 hasta alrededor de 150°C, preferiblemente de alrededor de -20 hasta alrededor de 100°C. El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 5 minutos hasta alrededor de 24 horas, preferiblemente de alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 12 horas. El producto puede usarse en la siguiente reacción como una solución de reacción como es o un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

Además, cuando un átomo de halógeno es substituido en el anillo A del compuesto (XLV), el compuesto (XLVI) puede producirse sin halogenación.

El compuesto (XLVII) puede producirse al hacer reaccionar el compuesto (XLVI) y un agente de triflación bajo

la presencia de una base.

El "agente de triflación" es, por ejemplo, ácido trifluorometansulfónico, anhídrido trifluorometansulfónico, cloruro de trifluorometansulfonilo, N-fenil bis(trifluorometano sulfonimida), etc.

El agente de triflación se usó en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 3.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (XLVI).

La "base" es, por ejemplo, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, etc., aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc., hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc., amidas de metal tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc., alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, etc., o similares.

La base se usa en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 5.0 moles, preferiblemente de alrededor de 1.0 hasta de alrededor de 3.0 moles, con relación a 1 mol del compuesto (XLVI).

La presente reacción se llevó a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen por ejemplo, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano,

hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 96 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora hasta alrededor de 72 horas. La temperatura de reacción es usualmente de alrededor de 0 hasta alrededor de 120°C, preferiblemente de alrededor de 0 hasta alrededor de 60°C.

El compuesto (XLVIII) se produce al someter al compuesto (XLVII) a acoplamiento Suzuki.

Esta reacción se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto (XLVII) con ácidos borónicos tales como ácido borónico sustituido y éster del ácido borónico sustituido, etc. en un solvente bajo la presencia de un catalizador de metal de transición.

Los "ácidos borónicos" se usaron en una cantidad de alrededor de 0.5 hasta alrededor de 10 moles, preferiblemente de alrededor de 0.9 hasta alrededor de 3 moles, con relación a 1 mol del compuesto (XLVII).

La "base" es, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato ácido de sodio, etc., aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, etc., aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-

dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc., alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, tert-butóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, etc., o similares.

El "catalizador de metal de transición" es, por ejemplo, un catalizador de paladio tal como acetato de paladio, cloruro de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, etc. El catalizador de metal de transición se usó en una cantidad de alrededor de 0.001 hasta alrededor de 3 moles, preferiblemente de alrededor de 0.02 hasta alrededor de 0.2 moles, con relación a 1 mol del compuesto (XLVII).

El solvente es, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, disulfuro de carbono, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., agua o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

La temperatura de reacción es usualmente 0 hasta 250°C, preferiblemente 50 hasta 150°C. El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 5 minutos hasta alrededor de 48 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 24 horas.

En la presente reacción, el tiempo de reacción puede

reducirse usando un reactor de microondas, etc.

El producto puede usarse en la mezcla de reacción como una solución de reacción como es o un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El compuesto (XLIX) se produce a partir del compuesto (XLVIII) por el mismo método como el método del compuesto producido (XXXVI) a partir del compuesto (XXXV) como se muestra en el Esquema de Reacción 11.

El compuesto (L) se produce del compuesto (XLIX) por el mismo métodos como el método del compuesto producido (IIIf) a partir del compuesto (XXXVI) como se muestra en el Esquema de Reacción 11.

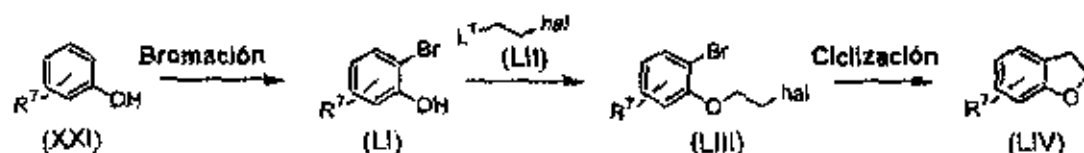
El compuesto (IIIf) se produce a partir del compuesto (L) por el mismo método como el método del compuesto producido (XXXIV) a partir del compuesto (XXXIII).

El compuesto (IIg) se produce a partir del compuesto (IIIf) por el mismo método como el método del compuesto producido (IIId) del compuesto (XXV).

El producto puede usarse en la siguiente reacción como una solución de reacción como es o un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional, y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El compuesto (LIV) puede también producirse por un métodos descrito en el siguiente Esquema de Reacción 14.

Esquema de Reacción 14



En el Esquema de Reacción 13, cada uno de los símbolos tienen el mismo significado como se define arriba.

El compuesto (LI) se produce al hacer reaccionar el compuesto (XXI) y el reactivo de bromación.

El "reactivo de bromación" es, por ejemplo, bromo, N-bromosuccinimida, tribromuro de benciltrimetilamonio, etc., aductos de bromo, etc.

La presente reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, disulfuro de carbono, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, etc., nitroalcanos tales como nitrometano, etc., aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, quinolina, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

La temperatura de reacción es usualmente de alrededor de

0 hasta alrededor de 150°C, preferiblemente de alrededor de 20 hasta alrededor de 100°C. El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 5 minutos hasta alrededor de 24 horas, preferiblemente de alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 12 horas.

El producto puede usarse en la siguiente reacción como una solución de reacción como es o un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El compuesto (LIII) se produce al hacer reaccionar el compuesto (LI) y el compuesto (LII) bajo la presencia de una base.

La "base" es, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato ácido de sodio, etc., aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, etc., aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc., hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc., amidas de metal tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc., alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, etc., o similares.

El compuesto (LII) se usa en una cantidad de alrededor de 0.7 moles a una cantidad excesiva, con relación a 1 mol del compuesto (LI).

La base se usa en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 10 moles, preferiblemente de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 5 moles, con relación a 1 mol del compuesto (LI). Además, si se desea, la sal de amonio cuaternario puede agregarse con la base.

La "sal de amonio cuaternario" es, por ejemplo, yoduro de benciltributilamonio, etc.

La sal de amonio cuaternario se usa en una cantidad de alrededor de 0.1 hasta alrededor de 2.0 moles, preferiblemente de alrededor de 0.5 hasta alrededor de 1.0 mole, con relación a 1 mol del compuesto (LI).

La presente reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc., sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 96 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora hasta alrededor de 72 horas. La temperatura de reacción es usualmente de alrededor de 0 hasta alrededor de 120°C, preferiblemente de alrededor de 0 hasta alrededor de 60°C.

1520
1547

El producto puede usarse en la siguiente reacción como una solución de reacción como es o un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

El compuesto (LIV) se produce por ciclización del compuesto (LIII) bajo la presencia de un compuesto metálico (por ejemplo, reactivo Grignard, reactivos orgánicos de litio, magnesio, etc.).

El compuesto metálico se usa en una cantidad de alrededor de 0.8 hasta alrededor de 30 moles, preferiblemente de alrededor de 1.0 hasta alrededor de 10 moles, con relación a 1 mol del compuesto (VIII).

La presente reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Tales solventes no se limitan particularmente si la reacción procede, e incluyen, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno, etc., éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., carbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, etc., o un solvente mezclado de los mismos, o similares.

El tiempo de reacción es usualmente de alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 24 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 5 horas. La temperatura de reacción es usualmente de alrededor de -100 hasta alrededor de 120°C, preferiblemente de alrededor de -80 hasta alrededor de 60°C.

El producto puede usarse en la siguiente reacción como un producto crudo, o puede aislarse de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional, y purificarse fácilmente por medios convencionales de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

Los compuestos los cuales son materiales crudos para el compuesto arriba mencionado (I), etc., puede formar una sal. Los tipos de la sal no se limitan particularmente si la reacción se lleva a cabo, e incluye, por ejemplo, la sales que tienen el compuesto arriba mencionado (I), etc., pueden formarse.

Los isómeros de configuración ((E)- y (Z)-formas) del compuesto (I), etc. y compuestos (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) los cuales contienen el compuesto (I), y compuesto (I'), puede aislarse y purificarse por medios convencionales de separación (por ejemplo, extracción, recristalización, destilación, cromatografía, etc.) para producir los compuestos puros al punto cuando los isómeros se generan. Además, los isómeros puros correspondientes pueden también obtenerse por isomerización progresiva de un enlace doble con un ácido catalítico, un complejo de metal de transición, un catalizador de metal, un catalizador de especies radicales, una iluminación o un catalizador de base fuerte, o por calentamiento, etc., de conformidad con el método descrito en New Experimental Chemistry Lecture 14 (Japanese Society of Chemistry), pp. 251-253, Experimental Chemistry Lecture 19 (Japanese Society of Chemistry), 4th Ed., pp. 273-274 y métodos análogos de los mismos.

Además, los estereoisómeros del compuesto (I), etc. se generaron dependiendo en los tipos de substituyentes, y estos

isómeros los cuales se aíslan o mezclan, están contenidos en la presente invención.

El compuesto (I), etc., puede ser un hidrato o un no hidrato.

En cualquier caso, el compuesto (I), etc., puede sintetizarse por desprotección, acilación, alquilación, hidrogenación, oxidación, reducción, reacción de extensión de cadena de carbono, reacción de intercambio de substituyentes, o una combinación de dos o más, si se desea adicionalmente.

Cuando el compuesto objetivo se obtiene en forma libre, este puede convertirse a una sal por un método convencional. Cuando el compuesto objetivo se obtiene en forma de sal, este puede convertirse a forma libre o otra sal por un método convencional. Así, el compuesto obtenido (I), etc., puede aislarse y purificarse de la solución de reacción por medios conocidos tales como solvente de conversión, concentración, solvente de extracción, fracción de destilación, cristalización, recristalización, cromatografía, etc.

Cuando el compuesto (I) existe como isómeros de configuración, diastereómeros, confórmeros, etc., los isómeros respectivos pueden aislarse por medios mencionados arriba de aislamiento y purificación. Además, cuando el compuesto (I), etc. son compuestos racémicos, ellos pueden separarse en formas (d) y (l) por cualquier medio de resolución óptica convencional.

En las reacciones de arriba, cuando los compuestos de partida tienen un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, etc., como substituyentes, estos grupos pueden protegerse por grupos protectores convencionales tales como aquellos generalmente empleados en química de péptido y

similares. Después de la reacción, los grupos protectores pueden removerse para obtener el compuesto objetivo, si es necesario.

El grupo protector es, por ejemplo, formilo o, alquil-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), fenilcarbonilo, alcoxi-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, etc.), feniloxycarbonilo, aralquiloxi-carbonilo C_{7-10} (por ejemplo, benciloxycarbonilo, etc.), tritilo, ftaloilo, etc, los cuales son opcionalmente substituidos, respectivamente. El substituyente es, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), alquil-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo, acetilo, propionilo, valerilo, etc.), nitro, etc. El número del substituyente es, por ejemplo, 1 hasta 3.

Además, el grupo protector puede removerse por métodos conocidos per se o métodos análogos de los mismos, por ejemplo, un método para tratar el grupo protector con un ácido, una base, rayos ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutylamonio, acetato de paladio, etc., o reducción.

El compuesto (I_0) y un profármaco del mismo que tiene una acción moduladora en los receptores canabinoides de agonista CB1, antagonista CB1, o agonista CB2, etc.

Los compuestos primarios entre los compuestos representados por la fórmula (I_0) en donde la posición 2 del heterociclo fusionado en la fórmula (I_0) no se substituye (por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I) en donde ambos de R^1 y R^2 son un átomo de hidrógeno), tienen una acción agonista CB1, y son útiles para tratar y prevenir varias enfermedades como se describe en Clin. Pharmacokinet., 2003

42 (4) 327-360. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a trastornos cerebrovasculares tales como infarto cerebral, hemorragia cerebral, etc.; lesión de cabeza; daño medular; hipoxia atmosférica e isquemia por daño de gas nervioso, náusea; vomito por agente anticáncer; bajo apetito tal como anorexia, caquexia, etc., en cáncer y SIDA; náusea por eméticos; ataque por esclerosis múltiple; dolor psicogénico; dolor crónico, síndrome Tourette, desequilibrio; trastornos de la función motora tales como trastornos motores inducidos por levodopa; etc.; ama; glaucoma; alergia; inflamación; epilepsia; hipo refractario; depresión; depresión bipolar; ansiedad; síndrome de dependencia y retiro en opiato y alcohol; trastornos renales tales como insuficiencia renal, etc.; varios síndromes de demencia de Alzheimer; enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, artritis, reumatismo, enfermedad de Crohn, etc.; hipertensión; cáncer; diarrea; obstrucción del tracto respiratorio; apnea del sueño, etc.

Los compuestos primarios entre los compuestos representados por la fórmula (I₀) en donde la posición 2 del heterociclo fusionado en la fórmula (I₀) se substituye (por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I) en donde ambos de R¹ y R² no son un átomo de hidrógeno), tienen acción agonista CB1 y se considera que son útiles para, pero no se limita a, tratar y prevenir la ansiedad, trastornos de conducta, delirio, enfermedades mentales generales, esquizofrenia, depresión, enfermedades relacionadas con el uso de drogas tales como dependencia del alcohol, dependencia de nicotina, etc., neuropatía, migraña, lesión mental, epilepsia, trastornos motores tales como disquinesia de enfermedad de

parkinson, trastornos de la memoria, trastornos cognoscitivos, trastornos de pánico, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Raynaud, temblor, síndrome obsesivo-compulsivo, enfermedad geriátrica o Alzheimer, hiperquinesia, trastornos del despertar, neuro-protección en enfermedades neurodegenerativas, supresión del apetito en trastornos de alimentación, apetito excesivo, sobrealimentación y obesidad, diabetes mellitus de tipo II, trastornos del tracto digestivo, diarrea, úlcera, vómito, trastornos de la función de la vejiga o el tracto urinario, trastornos de circulación, infertilidad, neumonía inflamatoria, infección, anticáncer, cese de fumar, choque endotóxico, choque sangrante, hipotensión e insomnio, y además, aliviar el dolor, potenciar analgésicos opiáceos o no opiáceos, y mejorar el movimiento del tracto digestivo. Las herramientas farmacológicas en humanos o animales pueden usarse como son o como etiquetas con radioisótopos para detectar y etiquetar el receptor CB1.

Además, los compuestos representados por la fórmula (I₀) tienen una amplia acción agonista CB2, y se considera que son útiles para, prevenir o tratar la esclerosis múltiple, enfermedades neurodegenerativas, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, esofagitis de reflujo, COPD, psoriasis, enfermedades autoinmunes, rechazo al injerto, enfermedades alérgicas, dolor psicogénico, virus de hepatitis o hipertensión, o regular la inmunidad, etc.

El compuesto de la presente invención tiene una baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, genotoxicidad, toxicidad de reproducción, cardiotoxicidad, interacción de fármaco, cardiogenicidad, etc.) y pueden

administrarse seguramente solos o en forma de una composición farmacéutica preparada al formularlo con un portador farmacológicamente aceptable de conformidad con medios conocidos per se en formas de dosis tales como tabletas (incluyendo tabletas recubiertas de azúcar, tabletas recubiertas de película y tablestas oralmente desintegrables), polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo cápsulas suaves), soluciones, inyecciones, supositorios, formas de dosis de liberación controlada y parches, ya sea oralmente o por otras rutas (por ejemplo, tópicamente, rectalmente, intravenosamente, etc).

El contenido del compuesto de la presente invención en la preparación de la presente invención es de alrededor de 0.001 hasta alrededor de 100% en peso con base en el peso total de la preparación.

La dosis varía dependiendo de las características del paciente o el receptor, la ruta de administración, la enfermedad a tratarse y otros factores. Por ejemplo, cuando se administra una forma de dosis inyectable a un paciente adulto para el tratamiento de un trauma cerebral, la dosis recomendada en términos de ingrediente activo del presente compuesto es de alrededor de 0.001 hasta alrededor de 20 mg/kg en peso corporal, preferiblemente de alrededor de 0.005 hasta alrededor de 5 mg/kg en peso corporal, y más preferiblemente de alrededor de 0.05 hasta alrededor de 1 mg/kg en peso corporal por vía en una dosis sencilla o en dosis divididas.

El presente compuesto puede usarse en combinación con otros ingredientes activos [(por ejemplo, un agente

trombolítico (por ejemplo, activador del plasminógeno de tejido, urocinasa, etc.), un anticoagulante (por ejemplo, argatroban, heparina, etc.), inhibidor del factor X, inhibidor de la tromboxano-sintetasa, (por ejemplo, ozagrel, etc.), un antioxidante (por ejemplo, edaravon, etc.), un agente anti-edema (por ejemplo, glicerol, manitol, etc.), un promotor regenerador o creador de neuronas (por ejemplo, activador Akt/PKB, inhibidor GSK-3 β -, etc.), inhibidor de la acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezil, rivastigmina, galantamina, zanapezil, etc.), un supresor para la producción, secreción, acumulación, agregación y/o deposición de la proteína β -amiloide [inhibidor β -secretasa (por ejemplo, el compuesto descrito en WO 98/38156, el compuesto descrito en WO 02/2505, WO 02/2506 ó WO 02/2512, OM99-2 (WO 01-00663)), inhibidor γ -secretasa, inhibidor de la agregación de la proteína β -amiloide (por ejemplo, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (JP-A-1999-514333), PPI-558 (JP-2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340 (1), 283-289)), vacuna β -amiloide, enzima que descompone la β -amiloide, etc.], agente que aumenta la función cerebral (por ejemplo, aniracetam, nicergolina, etc.), otro agente de tratamiento para enfermedad de Parkinson, [(por ejemplo, agonista del receptor de dopamina (L-dopa, bromocriptina, pergolida, talipexol, pramipexol, cabergolina, adamantadina, etc.), inhibidor de monoamina oxidasa (MAO) (Deprenil, selegilina, remacemida, riluzol, etc.), anticolinérgicos (por ejemplo, trihexilfenidilo, biperiden, etc.), inhibidor

COMT (por ejemplo, entacapona, etc.)), un agente para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (por ejemplo, riluzola, etc., factor de neuro-nutrición, etc.), un agente para tratar la hiperlipidemia tal como agente reductor del colesterol, etc. [estatinas (por ejemplo, flavastatina de sodio, atrovastatina, simvastatina, rosuvastatina, etc.), fibrato (por ejemplo, clofibrato, etc.), inhibidor de la escualeno-sintetasa], un agente para tratar el comportamiento anormal, holgazanería, etc., que están involucrados en la demencia (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, etc.), inhibidor de la apoptosis (por ejemplo, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347, etc.), un agente para promover los nervios diferenciadores y regeneradores (Leteprinim, Xaliproden (SR-57746-A), SB-216763, etc.), anti-hipertensivos, un agente para tratar la diabetes mellitus, anti-depresivos, ansiolíticos, agente anti-inflamatorio no esteroide (por ejemplo, meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, etc.), fármacos anti-reumáticos que codifican la enfermedad (DMARDs), fármacos anti-citocina (inhibidor TNF, inhibidor de la cinasa MAP, etc.), esteroides (por ejemplo, dexametasona, hexesterol, acetato de colchicina, etc.), hormonas sexuales o derivados de las mismas (por ejemplo, progesterona, estradiol, benzoato de estradiol, etc.), hormona de la para-tiroides (PTH), antagonista del receptor de calcio, interferón (por ejemplo, interferón α , interferón β), etc.]. Estos otros ingredientes activos pueden formularse en combinación con el presente compuesto y sus sales de conformidad con métodos conocidos per se para

proporcionar una composición farmacéutica (por ejemplo, tabletas, polvos, gránulos, cápsulas' (incluyendo cápsulas suaves), soluciones, inyecciones, supositorios, formas de dosis de liberación controlada, etc.), o pueden formularse separadamente para administrarse al mismo sujeto al mismo tiempo o en intervalos de tiempo.

El portador farmacológicamente aceptable que puede usarse en la manufactura de una composición farmacéutica de la presente invención incluye varios tipos de portadores orgánicos o inorgánicos que se usan convencionalmente en la práctica farmacéutica, tales como excipiente, lubricante, aglutinante y desintegrador para preparaciones sólidas; o el solvente, solubilizante, agente de suspensión, agente isotonzante, solución amortiguadora y anestésico local o agente de disparo para preparaciones líquidas. Además, los aditivos comunes tales como antisépticos, antioxidantes, colorantes, endulzantes, absorbentes, agente humectantes, etc. también pueden incorporarse, si es necesario.

El excipiente incluye lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón de maíz, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero, etc.

El lubricante incluye estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal, etc.

El aglutinante incluye, por ejemplo, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, caña de azúcar, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etc.

El desintegrador incluye almidón,

1530
157

carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, almidón de carboximetilo de sodio, L-hidroxipropilcelulosa, etc. El solvente incluye agua para inyección, alcohol, propilen glicol, macrógolos, aceite de ajonjolí, aceite de maíz, aceite de olivo, etc.

El solubilizante incluye polietilen glicol, propilen glicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, agente tensoactivo hidrofílico tal como Tween 80 (marca registrada), colesterol, ciclodextrina (por ejemplo, α , β ó γ -ciclodextrina o 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o metil- β -ciclodextrina, etc.), trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, etc.

El agente de suspensión incluye tensoactivos tales como esteariltrietaanolamina, lauril sulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencentonio, monoestearato de glicerilo, etc.; y sustancias macromoleculares hidrofílicas tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etc.

El agente isotonizante incluye glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, etc.

El agente amortiguador incluye fosfato, acetato, carbonato, citrato, etc.

El anestésico local incluye alcohol bencílico, etc.

El antiséptico incluye ésteres de ácido paraoxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico,

alcohol fenetílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico, etc.

El antioxidante incluye sulfato, ácido ascórbico, α -tocoferol, etc.

Los siguientes ejemplos de referencia, ejemplos, ejemplos de formulación y ejemplos experimentales se pretenden que describan la presente invención en mayor detalle y no serán un medio construido para definir el alcance de la invención.

Como se usa en los siguientes ejemplos de referencia y trabajo, el término "temperatura ambiente" generalmente significa alrededor de 10 hasta 35°C. El símbolo % se establece para el porcentaje en peso salvo que se indique de otra manera.

Las otras abreviaturas usadas en el texto tienen los siguientes significados.

s: singlete

d: doblete

dd: doble de doblete

dt: doble de triplete

t: triplete

q: cuarteto

septet: septeto

m: múltiplo

br: amplio

J: constante de acoplamiento

Hz: Hercios

CDCl₃: cloroformo deuterado

DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado

^1H -RMN: resonancia magnética nuclear del protón

THF: tetrahidrofurano

DMF: dimetilformamida

BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

Para ^1H -RMN, el protón en un grupo hidroxilo o un grupo amino tiene un pico muy suave, no se indica. Además, los datos para una forma libre se describieron como una base libre para un compuesto que forma una sal.

El Kiesselgel 60 hecho por Merk se usó por cromatografía en gel de sílice, y Chromatorex NH hecho por Fuji Silica Chemistry, Co., Ltd por cromatografía en gel de sílice básica.

[Ejemplo de Referencia 1]

ácido hidroxil(4-isopropilfenil)acético

A una mezcla de cloruro de litio (17.0 g, 418 mmol), hidróxido de potasio (44.9 g, 800 mmol) y hielo (150 g) se agregó una solución de bromoformo (17.5 mL, 200 mmol) y benzaldehído de 4-isopropilo (30.3 mL, 200 mmol) en 1,4-dioxano (150 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó a 5-10°C durante 24 horas y luego se agitó a 35°C durante 24 horas. La capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida hasta obtener un residuo, el cual se cristalizó del hexano-acetato de etilo hasta obtener 28.5 g (rendimiento 73%) del compuesto del título. Punto de fusión: 156-157°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.91 (1H, septeto,

$J = 7.0 \text{ Hz}$), 5.21 (1H, s), 7.24 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.36 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 2H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 2]

3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-2(3H)-ona

A una mezcla de ácido hidroxil(4-isopropilfenil)acético sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 (11.8 g, 60.8 mmol) y 2,3,5-trimetilfenol (12.4 g, 91.2 mmol) se agregó 70% ácido sulfúrico (10 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 115°C durante 12 horas. La mezcla se agregó a agua y se extrajo con éter de diisopropilo. El extracto se lavó con agua y una solución de carbonato ácido de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida hasta obtener un residuo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 8:1) hasta obtener 10.9 g (rendimiento 65%) del compuesto del título. Punto de fusión: 107-108°C (hexano-acetato de etilo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 1.93 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.88 (1H, septeto, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 4.76 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.07 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.17 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$).

[Ejemplo de Referencia 3]

3-(4-isopropilfenil)-6,7-dimetil-1-benzofuran-2(3H)-ona

Usando ácido hidroxil(4-isopropilfenil)acético sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y 2,3-dimetilfenol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 2. Rendimiento 44%. Punto de fusión: 58-60°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.88 (1H, septeto, $J = 6.6$ Hz), 4.85 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 4]

3-(4-Isopropilfenil)-4,6-dimetil-1-benzofuran-2(3H)-ona

Usando ácido hidroxil(4-isopropilfenil)acético sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y 3,5-dimetilfenol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 2. Rendimiento 45%. Punto de fusión: 76-77°C.

(acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.97 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.88 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 4.73 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.07 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 5]

5-Bromo-3-(4-isopropilfenil)-1-benzofuran-2(3H)-ona

Usando ácido hidroxil(4-isopropilfenil)acético sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y 4-bromofenol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 2. Rendimiento 30%. Punto de fusión: 157-158°C. (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.90 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.86 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.33 (1H, s),

7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz).

[Ejemplo de Referencia 6]

3-(4-isopropilfenil)-3,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-2(3H)-ona

A una solución de 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-2(3H)-ona

Sintetizado en el Ejemplo de Referencia 2 (2.10 g, 7.13 mmol) en DMF (30 mL) se agregó hidruro de sodio (una dispersión de parafina fluidizada al 60%, 314 mg, 7.84 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se agregó yoduro de metilo (1.11 g, 7.84 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El agua se agregó a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró bajo presión reducida hasta obtener el residuo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) hasta obtener 2.07 g (rendimiento 94%) del compuesto del título como una materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.94 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 6.77 (1H, s), 7.09-7.22 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 7]

3-(4-isopropilfenil)-3,6,7-trimetil-1-benzofuran-2(3H)-ona

Usando 3-(4-isopropilfenil)-6,7-dimetil-1-benzofuran-2(3H)-ona sintetizado en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en

el Ejemplo de Referencia 6. Rendimiento 59%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.87 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 8]

2-(2-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)etil)-3,5,6-trimetilfenol

A una solución de 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-2(3H)-ona (8.42 g, 28.6 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 en THF (80 mL) se agregó hidruro de aluminio litio (1.63 g, 42.9 mmol) a 0°C , y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 hora. El agua se agregó a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó del hexano-acetato de etilo hasta obtener 8.00 g (rendimiento 94%) del compuesto del título. Punto de fusión: $101-102^\circ\text{C}$.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.13-2.35 (10H, m), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.24 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz), 4.42 (1H, dd, $J = 10.8, 5.1$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 5.1, 2.7$ Hz), 6.58 (1H, s), 7.15 (4H, s), 8.01 (1H, br s).

[Ejemplo de Referencia 9]

6-(2-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)etil)-2,3-dimetilfenol

Usando 3-(4-isopropilfenil)-6,7-dimetil-1-benzofuran-2(3H)-ona sintetizado en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en

el Ejemplo de Referencia 8. Rendimiento 36%. Punto de fusión: 83-84°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.03 (1H, br s), 2.18 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 7.2$ Hz), 4.18-4.39 (3H, m), 6.68 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.84 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 10]

2-(2-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)etil)-3,5-dimetilfenol

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-1-benzofuran-2(3H)-ona sintetizado en el Ejemplo de Referencia 4, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 8. Rendimiento 93%. Punto de fusión: 101-102°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.27 (1H, br s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.21 (1H, dd, $J = 11.1, 2.7$ Hz), 4.39 (1H, dd, $J = 11.1, 5.1$ Hz), 4.48 (1H, dd, $J = 5.1, 2.7$ Hz), 6.57 (1H, s), 6.62 (1H, s), 7.15 (4H, s), 8.14 (1H, br s).

[Ejemplo de Referencia 11]

4-bromo-2-(2-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)etil)fenol

Usando 5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-1-benzofuran-2(3H)-ona sintetizado en el Ejemplo de Referencia 5, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 8. Rendimiento 44%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.38 (1H, br s), 2.88 (1H, septeto, $J = 7.2$ Hz), 4.18-4.37 (3H, m), 6.76 (1H,

d, $J = 8.1$ Hz), 7.08-7.25 (6H, m), 7.47 (1H, br s).

[Ejemplo de Referencia 12]

2-(2-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)-1-metiletil)-3,5,6-trimetilfenol

Usando 3-(4-isopropilfenil)-3,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-2(3H)-ona sintetizado en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 8. Rendimiento 83%. Punto de fusión: 116-117°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.73 (6H, s), 2.20 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.56-2.64 (1H, m), 2.88 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.77 (1H, dd, $J = 11.1, 3.6$ Hz), 4.13-4.22 (1H, m), 6.49 (1H, s), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.70 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 13]

3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

A una solución de 2-(2-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)etil)-3,5,6-trimetilfenol obtenida en el Ejemplo de Referencia 8 (7.85 g, 26.3 mmol) y trifenilfosfina (7.58 g, 28.9 mmol) en THF (60 mL) se agregó azodicarboxilato de dietilo (una solución de tolueno al 40%, 12.6 g, 28.9 mmol) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró bajo presión reducida hasta obtener el residuo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) hasta obtener 5.70 g (rendimiento 84%) del compuesto del título. Punto de fusión: 48-49°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.89 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.37-4.56 (2H, m), 4.79-4.88 (1H, m), 6.48 (1H, s), 7.06 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 14]

3-(4-isopropilfenil)-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 6-(2-hidroxil-1-(4-isopropilfenil)etil)-2,3-dimetilfenol sintetizado en el Ejemplo de Referencia 9, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 13. Rendimiento 80%. Punto de fusión: 50-51°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.88 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.35-4.42 (1H, m), 4.62 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 4.82-4.90 (1H, m), 6.67 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 15]

3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 2-(2-hidroxil-1-(4-isopropilfenil)etil)-3,5-dimetilfenol sintetizado en el Ejemplo de Referencia 10, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 13. Rendimiento 85%. Punto de fusión: 46-47°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.92 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 4.35-4.53 (2H, m), 4.75-4.90 (1H, m), 6.47 (1H, s), 6.55 (1H, s), 7.05 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

1540
1567

[Ejemplo de Referencia 16]

5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 4-bromo-2-(2-hidroxí-1-(4-isopropilfenil)etil)fenol sintetizado en el Ejemplo de Referencia 11, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 13. Rendimiento 62%. Punto de fusión: 90-91°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.90 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 4.37-4.47 (1H, m), 4.56-4.67 (1H, m), 4.89 (1H, dd, $J = 9.6, 8.8$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.07-7.29 (6H, m).

[Ejemplo de Referencia 17]

3-(4-Isopropilfenil)-3,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 2-(2-hidroxí-1-(4-isopropilfenil)-1-metiletil)-3,5,6-trimetilfenol sintetizado en el Ejemplo de Referencia 12, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 13. Rendimiento 95%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.74 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.38 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.45 (1H, s), 7.13 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 18]

5-Bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-

benzofurano

A una mezcla de 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano sintetizado en el Ejemplo de Referencia 13 (6.10 g, 21.8 mmol) y acetato de sodio (1.97 g, 24.0 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se agregó bromo (1.17 mL, 22.9 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El agua se vació dentro de la mezcla de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó del metanol hasta obtener 7.90 g (rendimiento 99%) del compuesto del título. Punto de fusión: 86-87°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.04 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.41 (1H, dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz), 4.54 (1H, dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 19]

5-Bromo-3-(4-isopropilfenil)-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-(4-isopropilfenil)-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano sintetizado en el Ejemplo de Referencia 14, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 18. Rendimiento 68%. Punto de fusión: 114-115°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.23 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.89 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 4.39 (1H, dd, $J =$

8.4, 7.8 Hz), 4.54-4.66 (1H, m), 4.86 (1H, dd, $J = 9.2, 8.4$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 20]

5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-3,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-(4-isopropilfenil)-3,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano sintetizado en el Ejemplo de Referencia 17, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 18. Rendimiento 98%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.74 (3H, s), 1.90 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.88 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.42 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 21]

5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-3,6,7-trimetil-1-benzofuran-2(3H)-ona

Usando 3-(4-isopropilfenil)-3,6,7-trimetil-1-benzofuran-2(3H)-ona sintetizado en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 18. Rendimiento 73%. Punto de fusión: 116-117°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.86 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.88 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 7.15-7.25 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 22]

4-bromo-6-(2-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)-1-metiletil)-2,3-dimetilfenol

Usando 5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-3,6,7-trimetil-1-benzofuran-2(3H)-ona sintetizado en el Ejemplo de Referencia 21, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 8. Rendimiento 83%. Punto de fusión: 110-111°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.24 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.58 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.89 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.99 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.23 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.27 (1H, br s), 7.19 (4H, s), 7.40 (1H, s), 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 23]

5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

A una solución de 3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano sintetizado en el Ejemplo de Referencia 15 (5.62 g, 21.1 mmol) en acetonitrilo (60 mL) se agregó N-bromosuccinimida (3.76 g, 21.1 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida hasta obtener un residuo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10:1) hasta obtener 5.95 g (rendimiento 82%) del compuesto del título. Punto de fusión: 90-91°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.05 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.41 (1H, dd, J = 8.4, 4.5 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.78-4.86 (1H, m), 6.66 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J =

8.1 Hz).

[Ejemplo de Referencia 24]

N-Bencil-3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

A una solución de 5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 (920 mg, 2.56 mmol) y bencilamina (0.34 mL, 3.07 mmol) en tolueno (10 mL), se agregaron acetato de paladio (6 mg, 0.03 mmol) y BINAP (48 mg, 0.09 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó bajo una corriente de argón durante 15 minutos. El tert-butoxido de sodio (344 mg, 3.58 mmol) se agregó a la solución de reacción a temperatura ambiente, y luego la mezcla se calentó bajo reflujo durante 18 horas. El agua se agregó a la solución de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y una salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló completamente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:1) hasta obtener 900 mg (rendimiento 91%) del compuesto del título como una materia aceitosa. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.87 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.67-3.02 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.38 (1H, dd, J = 8.4, 4.8 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 9.0, 4.8 Hz), 4.80 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.20-7.42 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 25]

N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano sintetizado en el Ejemplo de Referencia 19, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 85%. Punto de fusión: 108-109°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.08 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.88 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 3.42 (1H, br s), 4.18 (2H, s), 4.28 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.55-4.64 (1H, m), 4.79 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.30 (1H, s), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.21-7.37 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 26]

N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 99%. Punto de fusión: 82-83°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.90 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.67-3.02 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.38 (1H, dd, $J = 8.4, 4.5$ Hz), 4.49 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.75-4.83 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.19-7.39 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 27]

N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-
amina

Usando 5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano sintetizado en el Ejemplo de Referencia 16, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 89%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.88 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.42 (1H, br s), 4.20 (2H, s), 4.31 (1H, dd, $J = 8.7, 7.8$ Hz), 4.51-4.59 (1H, m), 4.80 (1H, dd, $J = 9.0, 8.7$ Hz), 6.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.46 (1H, dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.08-7.37 (9H, m).

[Ejemplo de Referencia 28]

N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-3,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-3,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano sintetizado en el Ejemplo de Referencia 20, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 25%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.73 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.78-3.10 (2H, m), 3.88 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.93 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.35 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.10-7.38 (9H, m).

[Ejemplo de Referencia 29]

N-Bencil-3-(4-isopropilfenil)-3,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

A una solución de 4-bromo-6-(2-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)-1-metiletil)-2,3-dimetilfenol obtenida en el Ejemplo de Referencia 22 (830 mg, 2.21 mmol) y trifenilfosfina (638 mg, 2.43 mmol) en THF (60 mL) se agregó azodicarboxilato de dietilo (una solución de tolueno al 40%, 1.06 g, 2.43 mmol) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró bajo presión reducida hasta obtener un residuo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10:1) hasta obtener 5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-3,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano aceitoso 660 mg. A una solución del compuesto (660 mg, 1.84 mmol) y bencilamina (0.24 mL, 2.21 mmol) en tolueno (10 mL) se agregaron acetato de paladio (4 mg, 0.02 mmol) y BINAP (34 mg, 0.6 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó bajo una corriente de argón durante 15 minutos. El *tert*-butóxido de sodio (248 mg, 2.58 mmol) se agregó a la solución de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó bajo una corriente de argón durante 18 horas. El agua se agregó a la solución de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y una salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló completamente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 50:1), hasta obtener 660 mg (rendimiento 77%) del compuesto del título como una materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.69 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 3.47 (1H, br s), 4.23 (2H, s), 4.35 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.48 (1H,

d, $J = 8.4$ Hz), 6.32 (1H, s), 7.07-7.42 (9H, m).

[Ejemplo de Referencia 30]

3-(4-Isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Una mezcla de N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 24 (900 mg, 2.33 mmol), paladio en carbono al 10% (50% acuoso, 90 mg) y formiato de amonio (294 mg, 4.66 mmol) en etanol (10 mL) se calentó bajo reflujo durante 2 horas. El material sólido se removió y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El agua y acetato de etilo se agregaron al residuo para separar la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida hasta obtener un residuo, el cual se cristalizó del acetato de etilo-hexano hasta obtener 510 mg (rendimiento 74%) del compuesto del título. Punto de fusión: 171-173°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.84 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.26 (2H, br s), 4.30-4.41 (1H, m), 4.47-4.60 (1H, m), 4.70-4.82 (1H, m), 7.05 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 31]

3-(4-Isopropilfenil)-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-6,7-dimetil-2,3-

dihidro-1-benzofuran-5-amina sintetizado en el Ejemplo de Referencia 25, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 88%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.00 (2H, br s), 2.08 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.88 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.31 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.56 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.75-4.83 (1H, m), 6.29 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 32]

3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina sintetizado en el Ejemplo de Referencia 26, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 72%. Punto de fusión: 81-82°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.85 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.07 (2H, br s), 4.35 (1H, dd, $J = 8.4, 4.5$ Hz), 4.49 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.71-4.80 (1H, m), 6.54 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 33]

3-(4-isopropilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina sintetizado en el Ejemplo de Referencia 27, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 77%. Materia

1577
K50

aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.88 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.32 (2H, br s), 4.32 (1H, dd, $J = 8.7, 7.5$ Hz), 4.49-4.57 (1H, m), 4.80 (1H, dd, $J = 9.0, 8.7$ Hz), 6.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 34]

3-(4-Isopropilfenil)-3,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-3,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina sintetizado en el Ejemplo de Referencia 28, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 79%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.69 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.10 (2H, br s), 4.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.34 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 35]

3-(4-Isopropilfenil)-3,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-3,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina sintetizado en el Ejemplo de Referencia 29, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 71%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.69 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.30 (2H, br s), 4.35 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.29 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 36]

Ácido 2-(2,3-Dimetilfenoxi)-2-metilpropiónico

A una solución de 2,3-dimetilfenol (25.0 g, 205 mmol) en dimetilsulfóxido (200 mL) se agregaron 2-bromo-isobutirato de etilo (60 mL, 409 mmol) y carbonato de potasio (56.5 g, 409 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 36 horas. El agua se agregó a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida hasta obtener 2-(2,3-dimetilfenoxi)-2-metilpropionato de etilo aceitoso crudo. La solución de hidróxido de sodio acuosa 12 N (20 mL, 240 mmol) se agregó a la solución mezclada de este compuesto en THF (160 mL) y metanol (40 mL) a temperatura ambiente, se agitó durante 12 horas, y luego se concentró bajo presión reducida. El agua y el ácido clorhídrico se agregaron a la solución de reacción para hacer ácida la capa acuosa, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida hasta obtener un residuo, el cual se cristalizó del acetato de etilo-hexano hasta obtener 21.3 g (rendimiento 50%) del compuesto del título. Punto de fusión: 71-73°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.60 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.27 (3H, s), 6.72 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.00 (1H, 7, $J = 7.8$ Hz), 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 37]

ácido 2-(3,5-dimetilfenoxi)-2-metilpropiónico

Usando 3,5-dimetilfenol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 36. Rendimiento 96%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.59 (6H, s), 2.27 (6H, s), 6.56 (1H, s), 6.72 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 38]

Ácido 2-(2,5-dimetilfenoxi)-2-metilpropiónico

Usando 2,5-dimetilfenol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 36. Rendimiento 57%. Punto de fusión: 107-109°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.62 (6H, s), 2.20 (3H, s), 2.27 (3H, s), 6.64 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 9.50 (1H, br s).

[Ejemplo de Referencia 39]

Ácido 2-(2,3,5-trimetil fenoxi)-2-metilpropiónico

Usando 2,3,5-trimetilfenol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 36. Rendimiento 65%. Punto de fusión: 91-94°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.59 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.22 (3H, s),

2.23 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.71 (1H, s), 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 40]

Ácido 2-(3,4,5-trimetil fenoxi)-2-metilpropiónico

Usando 3,4,5-trimetilfenol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 36. Rendimiento 57%. Punto de fusión: 77-78°C (hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.56 (6H, s), 2.11 (3H, s), 2.24 (6H, s), 6.61 (2H, s), 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 41]

2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

A una solución de ácido 2-(2,3-dimetilfenoxi)-2-metilpropiónico obtenido en el Ejemplo de Referencia 36 (21.0 g, 101 mmol) en THF (200 mL) se agregó DMF (0.1 mL), y luego a la mezcla se agregó gota a gota cloruro de oxalílo (10.6 mL, 121 mmol). La solución de reacción se entibió a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (200 mL), al cual se le agregó cloruro de aluminio (32.3 g, 242 mmol) a -70°C o menos, y luego se entibió a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se agregó a agua con enfriamiento en hielo y el diclorometano se destiló completamente bajo presión reducida, el cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución de carbonato ácido de sodio, agua y una salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo después de destilar completamente el solvente bajo presión reducida, se cristalizó del hexano hasta obtener 17.5 g (rendimiento 71%) del compuesto del

título. Punto de fusión: 79-81°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.46 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.35 (3H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 42]

2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando ácido 2-(3,5-dimetilfenoxi)-2-metilpropiónico obtenido en el Ejemplo de Referencia 37, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 41. Rendimiento 92%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.54 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.66 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 43]

2,2,4,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando ácido 2-(2,5-dimetilfenoxi)-2-metilpropiónico obtenido en el Ejemplo de Referencia 38, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 41. Rendimiento 97%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.45 (6H, s), 2.25 (3H, s), 2.55 (3H, s), 6.70 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 7.5$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 44]

2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando ácido 2-(2,3,5-trimetil fenoxi)-2-metilpropiónico obtenido en el Ejemplo de Referencia 39, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 41. Rendimiento 33%. Punto de fusión: 99-101°C (hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.44 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.52 (3H, s), 6.63 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 45]

2,2,4,5,6-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando ácido 2-(3,4,5-trimetilfenoxi)-2-metilpropiónico obtenido en el Ejemplo de Referencia 40, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 41. Rendimiento 90%. Punto de fusión: 77-78°C (hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.42 (6H, s), 2.14 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.57 (3H, s), 6.73 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 46]

2,2,6,7-tetrametil-5-nitro-1-benzofuran-3(2H)-ona

A una solución de 2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 41 (5.20 g, 27.3 mmol) en ácido trifluoroacético anhidro (50 mL) y cloroformo (5 mL) se agregó nitrato de amonio (2.10 g, 32.8 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, y luego se concentró bajo presión reducida. El agua se agregó al residuo, el cual se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución de carbonato ácido de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida hasta obtener un residuo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 50:1) hasta obtener 5.40 g (rendimiento 84%) del compuesto del título. Punto de fusión: 131-132°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.50 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.52 (3H, s), 8.08 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 47]

2,2,4,7-tetrametil-5-nitro-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando 2,2,4,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenido en el Ejemplo de Referencia 43, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 46. Rendimiento 46%. Punto de fusión: 124-126°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.50 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.87 (3H, s), 8.11 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 48]

5-bromo-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando 2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenido en el Ejemplo de Referencia 42, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 18. Rendimiento 73%. Punto de fusión: 63-64°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.44 (6H, s), 2.48 (3H, s), 2.68 (3H, s), 6.83 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 49]

5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando 2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenido en el Ejemplo de Referencia 44, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 18. Rendimiento 73%. Punto de

fusión: 92-93°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.44 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.66 (3H, s).

[Ejemplo de Referencia 50]

7-bromo-2,2,4,5,6-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando 2,2,4,5,6-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenido en el Ejemplo de Referencia 45, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 18. Rendimiento 79%. Punto de fusión: 145-146°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.49 (6H, s), 2.23 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.55 (3H, s).

[Ejemplo de Referencia 51]

5-(bencilamino)-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando 5-bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenido en el Ejemplo de Referencia 48, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 75%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.02 (1H, br s), 3.99 (2H, s), 6.73 (1H, s), 7.24-7.42 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 52]

5-(bencilamino)-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de

Referencia 24. Rendimiento 88%. Punto de fusión: 98-99°C (acetato de etilo-hexano). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.04 (1H, br s), 3.94 (2H, s), 7.26-7.41 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 53]

7-(bencilamino)-2,2,4,5,6-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando 7-bromo-2,2,4,5,6-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenido en el Ejemplo de Referencia 50, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 72%. Punto de fusión: 108-109°C (acetato de etilo-hexano).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (6H, s), 2.14 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.61 (1H, br s), 4.27 (2H, s), 7.19-7.37 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 54]

5-amino-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Una mezcla de 2,2,6,7-tetrametil-5-nitro-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenido en el Ejemplo de Referencia 46 (5.0 g, 21.3 mmol), paladio en carbono al 10% (50% acuoso, 500 mg) y formiato de amonio (7.06 g, 85.0 mmol) en metanol (100 mL) se calentó bajo reflujo durante dos horas. El material sólido se removió y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El agua y acetato de etilo se agregaron al residuo para separar la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida hasta obtener un residuo, el cual se

cristalizó con acetato de etilo-hexano hasta obtener 4.0 g (rendimiento 92%) del compuesto del título. Punto de fusión: 149-150°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.43 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.50 (2H, br s), 6.78 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 55]

5-amino-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando 5-(bencilamino)-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenido en el Ejemplo de Referencia 51, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 95%. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.43 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.50 (2H, br s), 6.78 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 56]

5-amino-2,2,4,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando 2,2,4,7-tetrametil-5-nitro-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenido en el Ejemplo de Referencia 47, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 54. Rendimiento 97%. Punto de fusión: 124-126°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.42 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.40 (2H, br s), 6.82 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 57]

5-amino-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando 5-(bencilamino)-2,2,4,6,7-pentametil-1-

1560
1587

benzofuran-3(2H)-ona obtenido en el Ejemplo de Referencia 52, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 88%. Punto de fusión: 92-93°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.41 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.44 (2H, br s).

[Ejemplo de Referencia 58]

7-amino-2,2,4,5,6-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando 7-(bencilamino)-2,2,4,5,6-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenido en el Ejemplo de Referencia 53, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento: cuantitativo. Punto de fusión: 141-142°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.44 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.59 (2H, br s).

[Ejemplo de Referencia 59]

(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-Butilo

Una solución de 5-amino-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 54 (3.89 g, 19.5 mmol) y ditert-butilo del ácido dicarbónico (6.73 mL, 29.3 mmol) en THF (50 mL) se calentó bajo reflujo durante 16 horas. El agua se agregó al residuo para separar la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó con hexano-acetato de etilo hasta

obtener 4.80 g (rendimiento 81%) del compuesto del título.
Punto de fusión: 154-155°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.44 (6H, s), 1.50 (9H, s), 2.24 (3H, s),
2.25 (3H, s), 6.12 (1H, br s), 7.58 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 60]

(2,2,4,6-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-
il)carbamato de tert-Butilo

Usando 5-amino-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona
obtenido en el Ejemplo de Referencia 55, el compuesto del
título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de
Referencia 59. Rendimiento 71%. Punto de fusión: 156-157°C
(acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.44 (6H, s), 1.50 (9H, s), 2.24 (3H, s),
2.25 (3H, s), 6.12 (1H, br s), 7.58 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 61]

(2,2,4,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-
il)carbamato de tert-Butilo

Usando 5-amino-2,2,4,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona
obtenido en el Ejemplo de Referencia 56, el compuesto del
título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de
Referencia 59. Rendimiento 96%. Punto de fusión: 144-145°C
(acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.43 (6H, s), 1.51 (9H, s), 2.25 (3H, s),
2.47 (3H, s), 6.11 (1H, br s), 7.66 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 62]

(2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-

il)carbamato de tert-Butilo

Usando 5-amino-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenido en el Ejemplo de Referencia 57, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 59. Rendimiento 90%. Punto de fusión: 105-106°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.42 (6H, s), 1.51 (9H, s), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.49 (3H, s), 5.81 (1H, br s).

[Ejemplo de Referencia 63]

3,3-Dimetil-N-(2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

A una solución de 5-amino-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenido en el Ejemplo de Referencia 57 (3.00 g, 13.7 mmol) y cloruro de tert-butilacetilo (2.03 g, 15.1 mmol) en diclorometano (30 mL) se agregó trietilamina (2.3 mL, 16.4 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El agua se agregó al residuo para separar la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico 1 N y una solución de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó del acetato de etilo-hexano hasta obtener el producto objetivo 2.34 g (rendimiento 54%). Punto de fusión: 155-156°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.15 (9H, s), 1.43 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.32 (2H, s), 2.47 (3H, s), 6.62 (1H, br s).

[Ejemplo de Referencia 64]

3,3-Dimetil-N-(2,2,4,5,6-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-

benzofuran-7-il)butanamida

Usando 7-amino-2,2,4,5,6-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenido en el Ejemplo de Referencia 58, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento 76%. Punto de fusión: 158-159°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.15 (9H, s), 1.40 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.32 (2H, s), 2.54 (3H, s), 6.78 (1H, br s).

[Ejemplo de Referencia 65]

3,3-Dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando 5-amino-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenido en el Ejemplo de Referencia 54, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento 88%. Punto de fusión: 175-176°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.44 (6H, s), 2.24-2.26 (8H, m), 6.84 (1H, br s), 7.50 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 66]

(7-bromo-2,2,4,6-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-Butilo

A una solución de (2,2,4,6-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 60 (4.86 g, 15.9 mmol) en acetonitrilo (70 mL) se agregó N-bromosuccinimida (5.67 g, 31.8 mmol) se calentó bajo reflujo durante 1.5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido por la adición de agua, la cual se extrajo con acetato de etilo, y

la capa orgánica se lavó con agua y una salmuera de saturación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 3:7), y luego se recristalizó con acetato de etilo-hexano hasta obtener 4.40 g (rendimiento 72%) del compuesto del título. Punto de fusión: 131-132°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.33-1.55 (15H, m), 2.46 (3H, s), 2.49 (3H, s), 5.87 (1H, br s).

[Ejemplo de Referencia 67]

3-bromo-2,4,5-trimetilbenzaldehído

A una solución de 2,4,5-trimetilbenzaldehído (21.3 g, 144 mmol) en diclorometano (200 mL) se agregó cloruro de aluminio (48.0 g, 360 mmol) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se entibió a temperatura ambiente. Bromo (7.80 mL, 151 mmol) se agregó gota a gota a la solución de reacción a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 4 horas, el agua se agregó a la solución de reacción, y diclorometano se destiló completamente bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, una solución de carbonato ácido de sodio, 5% solución acuosa de sulfito de sodio, agua y una salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida hasta obtener 32.5 g (rendimiento 100%) del compuesto del título. Punto de fusión: 108-110°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.73 (3H, s), 7.54 (1H, s), 10.21 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 68]

3-bromo-2,4,5-trimetilfenol

A una solución de 3-bromo-2,4,5-trimetilbenzaldehído obtenido en el Ejemplo de Referencia 67 (32.0 g, 141 mmol) en THF (100 mL) se agregó metanol (200 mL) con enfriamiento en hielo, seguido por adición de monohidrato ácido p-toluensulfónico (5.40 g, 28.4 mmol) con enfriamiento en hielo. El peróxido de hidrógeno (30%, 24.0 g, 212 mmol) se agregó gota a gota a la solución de reacción a 10°C o menos, y la mezcla se entibió a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Luego la solución de reacción se agitó a 50°C durante 36 horas, seguido por adición de una solución de sulfito de sodio acuoso, y metanol y THF se destilaron completamente bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y una salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida hasta obtener un residuo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10:1) hasta obtener 9.1 g (rendimiento 30%) del compuesto del título. Punto de fusión: 86-88°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.25 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.32 (3H, s), 4.63 (1H, s), 6.56 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 69]

Ácido 2-(3-Bromo-2,4,5-trimetilfenoxi)-2-metilpropiónico

Usando 3-bromo-2,4,5-trimetilfenol obtenido en el Ejemplo de Referencia 68, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia

36. Rendimiento 40%. Punto de fusión: 151-153°C (hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.59 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.33 (6H, s), 6.67 (1H, s), 9.60 (1H, br s).

[Ejemplo de Referencia 70]

6-Bromo-2,2,4,5,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando ácido 2-(3-bromo-2,4,5-trimetilfenoxi)-2-metilpropiónico obtenido en el Ejemplo de Referencia 69, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 41. Rendimiento 97%. Punto de fusión: 125-127°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.44 (6H, s), 2.34 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.60 (3H, s).

[Ejemplo de Referencia 71]

6-(Bencilamino)-2,2,4,5,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando 6-bromo-2,2,4,5,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenido en el Ejemplo de Referencia 70, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 95%. Punto de fusión: 79-83°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.43 (6H, s), 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.86 (1H, br s), 4.34 (2H, s), 7.26-7.42 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 72]

6-Amino-2,2,4,5,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando 6-(bencilamino)-2,2,4,5,7-pentametil-1-

benzofuran-3(2H)-ona obtenido en el Ejemplo de Referencia 71, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 87%. Punto de fusión: 150-151°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.41 (6H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.55 (3H, s), 4.27 (2H, br s).

[Ejemplo de Referencia 73]

(2,2,4,5,7-Pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)formamida

Una mezcla de ácido fórmico (5 mL) con 6-amino-2,2,4,5,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (700 mg, 3.19 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 72, se calentó bajo reflujo durante 5 horas. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida, agua y acetato de etilo se agregaron al residuo, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y una solución de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó del hexano-acetato de etilo hasta obtener 640 mg (rendimiento 81%) del compuesto del título. Punto de fusión: 191-192°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.40-1.52 (6H, m), 2.00-2.28 (3H, m), 2.56, 2.57 (1.5H x2, s), 2.60 (3H, s), 7.07 (0.5H, br s), 7.20-7.35 (0.5H, m), 8.18 (0.5H, d, J = 11.6 Hz), 8.46 (0.5H, d, J = 1.4 Hz).

[Ejemplo de Referencia 74]

clorohidrato 3-(4-Isopropilfenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

A una solución de 4-bromo cumeno (6.25 g, 31.4 mmol) en THF (50 mL) se agregó gota a gota una solución de n-butillitio en hexano (1.60 M, 19.6 mL, 31.4 mmol) bajo una atmósfera de argón a -78°C , y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Luego, a la solución de reacción se le agregó gota a gota una solución de (2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 59 (500 mg, 2.02 mmol) en THF (5 mL) a la misma temperatura, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por la adición de agua, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) hasta obtener (3-hidroxi-3-(4-isopropilfenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo aceitoso. Una mezcla del compuesto con ácido trifluoroacético (10 mL) se agregó trietilsilano (1.0 mL, 6.4 mmol) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y al residuo se le agregó una solución de carbonato ácido de sodio, se hizo alcalina la capa acuosa, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) hasta obtener la sal libre del compuesto del título. Luego, esto se hizo clorhidrato en

una solución ácido clorhídrico 4 N/metanol para obtener 2.03 g (rendimiento 37%) del compuesto del título. Punto de fusión: 166-168°C (descomp.) (metanol).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0.90 (3H, s), 1.19 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.51 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 4.39 (1H, s), 6.96 (1H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.0 Hz), 10.1 (2H, br s), 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 75]

Clorohidrato 3-(4-Isopropilfenil)-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando carbamato (2,2,4,7-tetrametil-3-oxo-2,3,-dihidro-1-benzofuran-5-ilo) de tert-butilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 61 y 4-bromo cumeno, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 74. Rendimiento 78%. Punto de fusión: 239-240°C (descomp.) (metanol).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0.97 (3H, s), 1.17 (6H, d, J= 6.9 Hz), 1.44 (3H, s), 1.85 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.84 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.29 (1H, s), 6.58-7.27 (5H, m), 9.98 (2H, br s), 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 76]

Clorohidrato 3-(4-Tert-butilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando carbamato (2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo) de tert-butilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 62 y 4-bromo-tert-butilbenceno, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 74. Rendimiento 23%. Punto de

1570
1597

fusión: 265-267°C (descomp.) (metanol).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0.96 (3H, s), 1.25 (9H, s), 1.43 (3H, s), 1.90 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.24 (3H, s), 4.26 (1H, s), 6.60-7.40 (4H, m), 9.46 (2H, br s), 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 77]

3-(4-Isopropilfenil)-2,2,4,5,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-amina

A una solución de 4-bromocumeno (2.01 g, 10.1 mmol) en THF (20 mL) se agregó gota a gota una solución de n-butillitio en hexano (1.60 M, 6.25 mL, 10.0 mmol) bajo una atmósfera de argón a -78°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Luego, a la solución de reacción se agregó gota a gota una solución de (2,2,4,5,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)formamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 73 (500 mg, 2.02 mmol) en THF (5 mL) a la misma temperatura, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por la adición de agua, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) hasta obtener 3-hidroxi-3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,5,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)formamida. A una mezcla del compuesto con ácido trifluoroacético (5 mL) se agregó trietilsilano (0.5 mL, 3.2 mmol) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y al residuo se

le agregó una solución de carbonato ácido de sodio, se hizo alcalina la capa acuosa, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida.

A una solución del residuo obtenido en metanol (20 mL) se le agregó ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida y el residuo se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio acuosa 12 N. Después de extraer con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener 440 mg (rendimiento 67%) del compuesto del título. Punto de fusión: 120-121°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.21 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.48 (3H, s), 1.84 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.58 (2H, br s), 4.07 (1H, s), 6.60-7.12 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 78]

3-(4-Isopropilfenil)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando (2,2,4,6-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 60 y 4-bromocumeno, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de

Referencia 74. Rendimiento 89%. Punto de fusión: 98-100°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.99 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.48 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 7.2 Hz), 4.06 (1H, s), 4.60 (2H, br s), 6.49 (1H, s), 6.60-7.10 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 79]

3-Bencil-2,2,4,5,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-amina

Una solución de (2,2,4,5,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)formamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 73 (600 mg, 2.43 mmol) en THF (5 mL) se agregó gota a gota a una solución de cloruro de bencilmagnesio (una solución THF 2.0 M, 10.0 mL, 20.0 mmol) en THF (20 mL) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El agua se agregó a ello, lo cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) hasta obtener (3-bencil-3-hidroxi-2,2,4,5,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)formamida. A una mezcla del compuesto con ácido trifluoroacético (5 mL) se le agregó trietilsilano (0.5 mL, 3.2 mmol) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y al residuo se agregó una solución de carbonato ácido de sodio, se hizo alcalina la capa

acuosa, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. A una solución del residuo obtenido en metanol (20 mL) se agregó ácido clorhídrico concentrado (10 ml), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida y el residuo se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio acuosa 12 N. Después de extraer con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener 440 mg (rendimiento 62%) del compuesto del título. Punto de fusión: 75-76°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.79 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.74 (1H, dd, J = 14.4, 5.7 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 14.4, 8.4 Hz), 3.25 (1H, dd, J = 14.4, 8.4 Hz), 3.53 (2H, br s), 7.10-7.28 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 80]

5-Amino-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol

A una solución de 4-bromotolueno (2.73 g, 16.0 mmol) en THF (30 mL) se agregó gota a gota una solución de n-butillitio en hexano (1.60 M, 10.0 mL, 16.0 mmol) bajo una atmósfera de argón a -78°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Luego, a la solución de reacción se le agregó gota a gota una solución de 5-amino-

2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 57 (1.0 g, 4.56 mmol) en THF (10 mL) a la misma temperatura, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por la adición de agua, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10:1), para obtener 921 mg (rendimiento 65%) del compuesto del título. Punto de fusión: 165-166°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.85 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.11 (1H, s), 2.14 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.31 (2H, br s), 6.80-7.70 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 81]

5-Amino-2,2,4,6,7-pentametil-3-(2-naftil)-2,3-dihidro-1-benzofurano-3-ol

Usando 5-amino-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenido en el Ejemplo de Referencia 57 y 2-bromonaftaleno, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 80. Rendimiento 66%. Punto de fusión: 121-122°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.42 (1H, s), 3.32 (2H, br s), 7.07-7.21 (1H, m), 7.37-8.00 (5H, m), 8.16-8.31 (1H, m).

[Ejemplo de Referencia 82]

1-(4-Isopropilfenil)-1-(2-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ol

A una solución de 2-bromoanisol (5.0 g, 26.7 mmol) en THF (50 mL) se agregó n-butililitio (1.6 M, 18 mL, 29 mmol) a -78°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la solución de reacción se le agregó 1-(4-isopropilfenil)-2-metilpropan-1-ona (5.70 g, 30.0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El agua se vació dentro de la mezcla de reacción la cual se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:1) para obtener 3.4 g (rendimiento 43%) del compuesto del título. Punto de fusión: 85-86°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.76 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.94 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.68 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 2.83 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.59 (3H, s), 4.91 (1H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.99 (1H, dt, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.06 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.13-7.25 (3H, m), 7.52 (1H, dd, J = 7.5, 1.5 Hz).

[Ejemplo de Referencia 83]

3-(4-Isopropilfenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Una mezcla de 1-(4-isopropilfenil)-1-(2-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ol obtenida en el Ejemplo de Referencia 82 (3.4 g, 11.4 mmol), ácido bromhídrico 48% (50 mL) y ácido acético (10 mL) se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de argón durante 16 horas. Después del enfriamiento, se agregó agua a la solución de reacción, la cual se extrajo

con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 20:1) para obtener 2.71 g (rendimiento 89%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, s), 1.24 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.59 (3H, s), 2.89 (1H, septeto, $J = 7.2$ Hz), 4.33 (1H, s), 6.77-6.89 (2H, m), 6.98-7.06 (3H, m), 7.12-7.19 (3H, m).

[Ejemplo de Referencia 84]

5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-(4-isopropilfenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 83, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento: cuantitativo. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, s), 1.25 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.57 (3H, s), 2.89 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.30 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12-7.28 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 85]

N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 84, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera

como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 46%. Punto de fusión: 85-86°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, s), 1.25 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.57 (3H, s), 2.89 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 3.62 (1H, br s), 4.22 (2H, s), 4.26 (1H, s), 6.40-6.55 (2H, m), 6.68 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 86]

3-(4-Isopropilfenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 85, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 98%. Punto de fusión: 109-110°C (hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.55 (3H, s), 2.89 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.33 (2H, br s), 4.23 (1H, s), 6.44 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 8.1$, 2.1 Hz), 6.63 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 87]

1-Isopropil-4-(2-metil-3-(4-metilfenoxi)propen-1-il)benceno

A una solución de p-cresol (3.50 g, 32.3 mmol) en DMF (70 mL) se agregó hidruro de sodio (una dispersión de parafina líquida al 60%, 1.42 g, 35.5 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la solución de reacción se agregó 1-(3-bromo-2-metil-1-propenil)-4-isopropil benceno

(9.0 g, 35.5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El agua se agregó a la solución de reacción, y el producto se extrajo con éter de diisopropilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 20:1) para obtener 8.20 g (rendimiento 91%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.98 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.90 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 4.53 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14-7.25 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 88]

Acetato de 4-((3-(4-Isopropilfenil)-2-metil-2-propenil)oxi)-2,6-dimetilfenilo

Usando acetato de 4-hidroxi-2,6-dimetilfenilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 87. Rendimiento 83%. Materia aceitosa.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.97 (3H, s), 2.12 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.90 (1H, septeto, $J = 7.2$ Hz), 4.49 (2H, s), 6.57 (1H, s), 6.66 (2H, s), 7.18-7.25 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 89]

2-(1-(4-Isopropilfenil)-2-metil-2-propenil)-4-metilfenol

Una solución de 1-isopropil-4-(2-metil-3-(4-metilfenoxi)propeno-1-il)benceno obtenida en el Ejemplo de Referencia 87 (8.2 g, 29.2 mmol) en N,N-dimetilanilina (50

mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 215°C durante 16 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con éter de diisopropilo, se lavó con ácido clorhídrico 5 N y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener 7.80 g (rendimiento 95%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.23 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.83 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.89 (1H, septeto, J = 7.2 Hz), 4.61 (1H, s), 4.75 (1H, s), 5.04 (1H, s), 5.12 (1H, s), 6.70-6.78 (2H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.6 Hz).

[Ejemplo de Referencia 90]

3-(4-Isopropilfenil)-2,2,5-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 2-(1-(4-isopropilfenil)-2-metil-2-propenil)-4-metilfenol obtenido en el Ejemplo de Referencia 89, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 83. Rendimiento 37%. Punto de fusión: 65-66°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.57 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.89 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.28 (1H, s), 6.71 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.86 (1H, s), 6.93-7.03 (3H, m), 7.15 (2H, d, J = 7.8 Hz).

[Ejemplo de Referencia 91]

3-(4-Isopropilfenil)-5-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-

1-benzofurano

Una solución de acetato de 4-((3-(4-isopropilfenil)-2-metilpropen-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 88 (6.3 g, 17.9 mmol) en N,N-dimetilanilina (30 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 215°C durante 16 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con éter de diisopropilo, se lavó con ácido clorhídrico 5 N y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido y 48% ácido bromhídrico (30 mL) - ácido acético (5 mL) se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de argón durante 16 horas. Después del enfriamiento, se agregó agua a la solución de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. A una solución del residuo obtenido en DMF (30 mL) se agregó hidruro de sodio (una dispersión de parafina líquida al 60%, 556 mg, 13.9 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la solución de reacción se agregó yoduro de metilo (1.97 g, 13.9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se agregó agua, y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener 2.10 g (rendimiento 36%) del compuesto del título como una materia aceitosa. Punto de fusión: 121-123°C

(metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.22 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.85 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.63 (3H, s), 4.06 (1H, s), 6.49 (1H, s), 6.51-7.11 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 92]

7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-2,2,5-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-(4-isopropilfenil)-2,2,5-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 90, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 18. Rendimiento 86%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.25 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.61 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.89 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.35 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.99 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10-7.21 (3H, m).

[Ejemplo de Referencia 93]

7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-5-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-(4-isopropilfenil)-5-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 91, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 18. Rendimiento: cuantitativo. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.05 (3H, s), 1.23 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.53 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 3.62 (3H, s), 4.08 (1H, s), 6.60-7.20 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 94]

N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-2,2,5-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-amina

Usando 7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-2,2,5-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 92, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 79%. Punto de fusión: 80-81°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, s), 1.24 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.56 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.89 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.01 (1H, br s), 4.28 (2H, s), 4.37 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.37 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.21-7.44 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 95]

N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-5-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-amina

Usando 7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-5-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 93, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 79%. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.98 (3H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.44 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.42-3.67 (4H, m), 4.01 (1H, s), 4.35 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.42 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.50-7.18 (4H, m), 7.20-7.38 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 96]

3-(4-isopropilfenil)-2,2,5-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-

7-amina

Usando N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-2,2,5-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-amina obtenido en el Ejemplo de Referencia 94, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 65%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.24 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.56 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.88 (1H, septeto, $J = 7.2$ Hz), 3.50 (2H, br s), 4.26 (1H, s), 6.31 (1H, s), 6.43 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 97]

3-(4-isopropilfenil)-5-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-amina

Usando N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-5-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-amina obtenido en el Ejemplo de Referencia 95, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 83%. Punto de fusión: 111-112°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.50 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.44 (2H, br s), 3.60 (3H, s), 4.08 (1H, s), 6.62-7.11 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 98]

N-Bencil-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

A una solución de 5-(bencilamino)-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia

51 (8.5 g, 28.8 mmol) en metanol (20 mL) se agregó borohidruro de sodio (2.18 g, 57.6 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, 5-(bencilamino)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol. A una mezcla del compuesto con ácido trifluoroacético (30 mL) se le agregó trietilsilano (10 mL, 64 mmol) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y al residuo se le agregó una solución de carbonato ácido de sodio, se hizo alcalina la capa acuosa, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó con acetato de etilo-hexano para obtener 4.1 g (rendimiento 51%) del compuesto del título. Punto de fusión: 80-81°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.47 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.83 (1H, br s), 2.91 (2H, s), 3.96 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.25-7.42 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 99]

3-(4-Isopropilfenil)-2-metil-2-metilacrilato de etilo

A una suspensión de hidruro de sodio (una dispersión de parafina líquida al 60%, 5.92 g, 148 mmol) en DMF (150 mL) se le agregó trietil 2-fosfonopropionato (35.0 g, 148 mmol) a

0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la solución de reacción se le agregó 4-isopropilbenzaldehído (20.0 g, 135 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 30 minutos. El agua se agregó a la solución de reacción, y el producto se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener 30.1 g (rendimiento 96%) del compuesto del título aceitoso.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.26 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.13 (3H, s), 2.92 (1H, septeto, J = 7.0 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.21-7.38 (4H, m), 7.67 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 100]

2-Metil-3-(4-metilfenil)acrilato de etilo

Usando 4-metilbenzaldehído, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 99. Rendimiento 91%. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.34 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.12 (3H, d, J = 1.4 Hz), 2.37 (3H, s), 4.26 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 101]

3-(4-Fluorofenil)-2-metilacrilato de etilo

Usando 4-fluorobenzaldehído, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 99. Rendimiento 97%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.10 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.32-7.43 (2H, m), 7.65 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 102]

Acrilato de etilo (E)-3-(4-isopropilfenil)-2-

A una suspensión de hidruro de sodio (una dispersión de parafina líquida al 60%, 10.4 g, 260 mmol) en DMF (200 mL) se le agregó trietil fosfonoacetato (58.2 g, 236 mmol) a 0°C , y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la solución de reacción se le agregó 4-isopropilbenzaldehído (35.0 g, 260 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El agua se agregó a la solución de reacción, y el producto se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título aceitoso 47.5 g (rendimiento 92%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.92 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 4.26 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 15.8$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 103]

3-(4-Isopropilfenil)-2-metil-2-propen-1-ol

A una suspensión de acrilato de etilo 3-(4-isopropilfenil)-2-metil-2- (9.00 g, 38.7 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 99 y cloruro ceroso (1.00 g, 4.06 mmol) en THF (50 mL) se agregó hidruro de aluminio litio (1.47 g, 38.7 mmol) en 4 lotes durante 30 minutos, y la mezcla se

agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El agua se agregó a la solución de reacción, y el producto se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 8:1) para obtener el compuesto del título aceitoso 6.30 g (rendimiento 86%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.25 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.91 (3H, d, J = 1.4 Hz), 2.90 (1H, septeto, J = 7.0 Hz), 4.17 (2H, d, J = 0.8 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 2.6, 1.4 Hz), 7.15-7.25 (4H, m), 1H no identificado

[Ejemplo de Referencia 104]

2-Metil-3-(4-metilfenil)-2-propen-1-ol

Usando acrilato de etilo 2-metil-3-(4-metilfenil)-2-sintetizado en el Ejemplo de Referencia 100, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 103. Rendimiento 42%. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.87 (3H, s), 2.32 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.46 (1H, s), 7.08-7.22 (4H, m), 1H no identificado

[Ejemplo de Referencia 105]

3-(4-Fluorofenil)-2-metil-2-propen-1-ol

Usando acrilato de etilo 3-(4-fluorofenil)-2-metil-2-sintetizado en el Ejemplo de Referencia 101, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 103. Rendimiento 95%. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.98 (3H, d, J = 1.6 Hz), 4.11 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.01 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.18-7.28 (2H, m), 1H no identificado

[Ejemplo de Referencia 106]

3-(4-Bromofenil)-2-metil-2-propen-1-ol

A una solución de tert-butoxido de sodio (10.6 g, 110 mmol) en DMF (60 mL) se agregó trietil fosfonoacetato (26.2 g, 110 mmol) bajo una atmósfera de argón a -10°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El 4-bromobenzaldehído (18.5 g, 100 mmol) se agregó a la solución a 10°C o menos, y la mezcla se entibió a temperatura ambiente, y luego se agitó durante 2 horas. El agua se agregó a la solución de reacción después del enfriamiento en hielo, el cual se extrajo con tolueno. El extracto se lavó con una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró bajo presión reducida. La materia aceitosa obtenida se disolvió en tolueno (200 mL), aluminato de dihidrobis(2-metoxietoxi)sodio (una solución de tolueno al 70%, 41.5 g, 144 mmol) se agregó gota a gota a -10°C, y luego la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Una solución de tartrato de sodio potasio acuosa al 10% se agregó para separar la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución de tartrato de sodio potasio acuosa al 10% y una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1) para obtener 20.1 g (rendimiento 88%) del compuesto del título como una materia aceitosa.

1616

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.54 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 1.87 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.19 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.46 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 107]

(E)-3-(4-Isopropilfenil)-2-propen-1-ol

Usando acrilato de etilo (E)-3-(4-isopropilfenil)-2-sintetizado en el Ejemplo de Referencia 102, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 103. Rendimiento 65%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.79-3.00 (2H, m), 4.30 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.35 (1H, dt, $J = 15.8, 5.6$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.10-7.39 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 108]

1-(3-Bromo-2-metil-1-propenil)-4-isopropilbenceno

A una solución de 3-(4-isopropilfenil)-2-metil-2-propen-1-ol sintetizado en el Ejemplo de Referencia 103 (6.30 g, 33.1 mmol) en éter de isopropilo (50 mL) se agregó tribromuro de fósforo (5.98 g, 22.1 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El agua se agregó a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con éter de isopropilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título aceitosa 7.63 g (rendimiento 91%)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.03 (3H, d, $J =$

1.4 Hz), 2.90 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 4.15 (2H, d, $J = 0.8$ Hz), 6.62 (1H, s), 7.14-7.26 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 109]

1-(3-bromo-2-metil-1-propenil)benceno

Usando 2-metil-3-fenil-2-propen-1-ol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 108. Rendimiento 89%. Materia aceitosa.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2.01 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 4.13 (2H, d, $J = 0.8$ Hz), 6.64 (1H, s), 7.19-7.44 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 110]

1-(3-bromo-2-metil-1-propenil)-4-metilbenceno

Usando 2-metil-3-(4-metilfenil)-2-propen-1-ol sintetizado en el Ejemplo de Referencia 104, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 108. Rendimiento 80%. Materia aceitosa.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2.01 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.09-7.22 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 111]

1-(3-bromo-2-metil-1-propenil)-4-fluorobenceno

Usando 3-(4-fluorofenil)-2-metil-2-propen-1-ol sintetizado en el Ejemplo de Referencia 105, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 108. Rendimiento 79%. Materia aceitosa.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.87 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.01 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.18-7.27 (2H, m).

[Ejemplo de Referencia 112]

1-bromo-4-(3-bromo-2-metil-1-propenil)benceno

A una solución de acetonitrilo (180 mL) de trifenilfosfina (24.3 g, 92.7 mmol) se agregó gota a gota bromo (4.78 mL, 185 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la solución se agregó la solución de acetonitrilo (60 mL) de 3-(4-bromofenil)-2-metil-2-propen-1-ol obtenido en el Ejemplo de Referencia 106 (20.1 g, 88.3 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, éter de dietilo (200 mL) se agregó al residuo, y los insolubles se filtraron completamente. La solución se lavó con una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener 25.0 g (rendimiento 98%) del compuesto del título como una materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.99 (3H, d, J = 1.4 Hz), 4.12 (2H, s), 6.57 (1H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[Ejemplo de Referencia 113]

1-((E)-3-bromo-1-propenil)-4-isopropilbenceno

Usando (E)-3-(4-isopropilfenil)-2-propen-1-ol sintetizado en el Ejemplo de Referencia 107, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 108. Rendimiento 72%. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.24 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.89 (1H, septeto, J = 7.0 Hz), 4.16 (2H, dd, J = 7.8, 0.8 Hz), 6.35 (1H, dt, J = 15.4, 7.8 Hz), 6.63 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.14-7.35 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 114]

N-(4-((3-(4-isopropilfenil)-2-metil-2-propenil)oxi)-2,3,6-trimetilfenil)formamida

A una solución de N-(4-hidroxi-2,3,6-trimetilfenil)formamida (3.00 g, 16.7 mmol) en DMF (30 mL) se agregó hidruro de sodio (una dispersión de parafina líquida al 60%, 0.74 g, 18.4 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la solución de reacción se agregó 1-(3-bromo-2-metil-1-propenil)-4-isopropilbenceno sintetizado en el Ejemplo de Referencia 108 (4.66 g, 18.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El agua se agregó a la solución de reacción y el producto se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó del acetato de etilo-hexano para obtener 3.70 g (rendimiento 63%) del compuesto del título. Punto de fusión: 153-155°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.26 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.00 (3H, s), 2.07-2.34 (9H, m), 2.91 (1H, septeto, J = 7.0 Hz), 4.54 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.59-6.84 (3H, m), 7.17-7.36 (4H, m), 7.98 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 8.41 (0.5H, s).

[Ejemplo de Referencia 115]

N-(2,3,6-trimetil-4-((2-metil-3-fenil-2-propenil)oxi)fenil)formamida

Usando 1-(3-bromo-2-metil-1-propenil)benceno sintetizado en el Ejemplo de Referencia 109, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia

114. Rendimiento 41%. Punto de fusión: 152-154°C. (acetato de etilo-hexano)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.98 (3H, d, J = 1.6 Hz), 2.10-2.32 (9H, m), 4.54 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.65 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.69-6.90 (1H, m), 7.11-7.41 (5H, m), 7.98 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 8.41 (0.5H, d, J = 1.4 Hz).

[Ejemplo de Referencia 116]

N-(2,3,6-trimetil-4-((2-metil-3-(4-metilfenil)-2-propenil)oxi)fenil)formamida

Usando 1-(3-bromo-2-metil-1-propenil)-4-metilbenceno sintetizado en el Ejemplo de Referencia 110, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 114. Rendimiento 44%. Punto de fusión: 167-169°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.98 (3H, s), 2.07-2.38 (9H, m), 2.35 (3H, s), 4.53 (2H, d, J = 6.6 Hz), 6.61 (1H, s), 6.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.82-7.09 (1H, m), 7.11-7.31 (4H, m), 7.98 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 8.38 (0.5H, s).

[Ejemplo de Referencia 117]

N-(4-((3-(4-fluorofenil)-2-metil-2-propenil)oxi)-2,3,6-trimetilfenil)formamida

Usando 1-(3-bromo-2-metil-1-propenil)-4-fluorobenceno sintetizado en el Ejemplo de Referencia 111, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 114. Rendimiento 52%. Punto de fusión: 164-165°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.96 (3H, s), 2.12-2.32 (9H, m), 4.53 (2H,

d, $J = 5.2$ Hz), 6.60 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.71-6.95 (1H, m), 7.04 (2H, t, $J \approx 8.8$ Hz), 7.22-7.33 (2H, m), 8.04 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.40 (0.5H, d, $J \approx 1.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 118]

N-(4-((3-(4-bromofenil)-2-metil-2-propenil)oxi)-2,3,6-trimetilfenil)formamida

Usando 1-bromo-4-(3-bromo-2-metil-1-propenil)benceno sintetizado en el Ejemplo de Referencia 112, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 114. Rendimiento 79%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.95-1.97 (3H, m), 2.18-2.27 (9H, m), 4.52 (2H, br d, $J \approx 4.4$ Hz), 6.58 (1H, br s), 6.65 (1H, br s), 6.78 (1H, br d, $J = 15.0$ Hz), 7.17 (2H, d, $J \approx 8.2$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.99 (0.5H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.42 (0.5H, d, $J = 1.5$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 119]

N-(4-(((E)-3-(4-Isopropilfenil)-2-propenil)oxi)-2,3,6-trimetilfenil)formamida

Usando 1-((E)-3-bromo-1-propenil)-4-isopropilbenceno sintetizado en el Ejemplo de Referencia 113, el compuesto del título se sintetizó. Rendimiento 59%. Punto de fusión: 165-167°C. (acetato de etilo-hexano)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J \approx 6.8$ Hz), 2.13-2.27 (9H, m), 2.90 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 4.66 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.37 (1H, dt, $J = 15.8, 5.8$ Hz), 6.65-6.88 (3H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 7.35 (2H, d, $J \approx 8.0$ Hz), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.40 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 120]

3-(4-Isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Una solución de N-(4-((3-(4-isopropilfenil)-2-metil-2-propenil)oxi)-2,3,6-trimetilfenil)formamida sintetizado en el Ejemplo de Referencia 114 (3.70 g, 10.5 mmol) en N,N-dimetilanilina (20 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 215°C durante 6 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 2 N y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener El producto crudo de N-(4-hidroxi-3-(1-(4-isopropilfenil)-2-metil-2-propenil)-2,5,6-trimetilfenil)formamida. Una mezcla de este compuesto (2.98 g, 8.47 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (20 mL)-metanol (60 mL) se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El solvente se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se neutralizó con un solución de hidróxido de sodio acuosa 8 N. El producto se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó del éter de isopropilo-hexano para obtener 2.23 g (rendimiento 66%) del compuesto del título. Punto de fusión: 130-132°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.00 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.47 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.40-2.60 (3H, m), 4.08 (1H, s), 6.72-7.00 (2H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[Ejemplo de Referencia 121]

2,2,4,6,7-pentametil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-
amina

Usando N-(2,3,6-trimetil-4-((2-metil-3-fenil-2-propenil)oxi)fenil)formamida sintetizado en el Ejemplo de Referencia 115, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 120. Rendimiento 67%. Punto de fusión: 129-131°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.00 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.20 (2H, br s), 4.12 (1H, s), 6.70-7.30 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 122]

2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-(2,3,6-trimetil-4-((2-metil-3-(4-metilfenil)-2-propenil)oxi)fenil)formamida sintetizado en el Ejemplo de Referencia 116, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 120. Rendimiento 57%. Punto de fusión: 114-115°C (éter de petróleo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.23 (2H, br s), 4.08 (1H, s), 6.60-7.23 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 123]

3-(4-fluorofenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-(4-((3-(4-fluorofenil)-2-metil-2-propenil)oxi)-2,3,6-trimetilfenil)formamida sintetizado en el Ejemplo de Referencia 117, el compuesto del título se sintetizó de la

misma manera como en el Ejemplo de Referencia 120.
Rendimiento 78%. Punto de fusión: 125-127°C (éter de petróleo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.10 (2H, br s), 4.09 (1H, s), 6.62-7.20 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 124]

3-(4-bromofenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-(4-((3-(4-bromofenil)-2-metil-2-propenil)oxi)-2,3,6-trimetilfenil)formamida sintetizado en el Ejemplo de Referencia 118, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 120.
Rendimiento 56%.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.00 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.23 (2H, br), 4.07 (1H, s), 6.83 (2H, br), 7.36 (2H, brd, J = 8.0 Hz).

[Ejemplo de Referencia 125]

N-(4-hidroxi-3-(1-(4-isopropilfenil)-2-propenil)-2,5,6-trimetilfenil)formamida

Una solución de N-(4-(((E)-3-(4-isopropilfenil)-2-propenil)oxi)-2,3,6-trimetilfenil)formamida sintetizado en el Ejemplo de Referencia 119 (5.80 g, 17.2 mmol) en N,N-dimetilanilina (50 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 215°C durante 6 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 2 N y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se

cristalizó del acetato de etilo para obtener 3.50 g (rendimiento 60%) del compuesto del título. Punto de fusión: 170-171°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.18-1.40 (6H, m), 2.11-2.27 (9H, m), 2.77-3.00 (1H, m), 5.00-5.22 (2H, m), 5.30-5.42 (1H, m), 6.30-6.85 (2H, m), 7.10-7.37 (5H, m), 7.97 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 8.43 (0.5H, d, J = 1.4 Hz).

[Ejemplo de Referencia 126]

Clorohidrato de 3-(4-Isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-5-amina

A una suspensión de N-(4-hidroxi-3-(1-(4-isopropilfenil)-2-propenil)-2,5,6-trimetilfenil)formamida sintetizado en el Ejemplo de Referencia 125 (3.50 g, 10.4 mmol) y carbonato de calcio (1.35 g, 13.5 mmol) en THF (15 mL)-metanol (15 mL) se agregó lentamente yododichloruro de benciltrimetilamonio (3.90 g, 11.4 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de separar los insolubles, el solvente se concentró bajo presión reducida, y se agregaron acetato de etilo y agua al residuo. La capa orgánica se separó y una capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de sulfito ácido de sodio al 10%, agua, una solución de carbonato ácido de sodio y una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener 4.08 g de N-(2-yodometil-3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)formamida. Una solución de este compuesto (4.08 g, 8.81 mmol) y 1,8-diazabicyclo(5,4,0)-7-undeceno (6.58 mL, 44.0 mmol) en tolueno (30 mL) se agitó a

100°C bajo una atmósfera de argón durante 3 horas. El agua se agregó a la solución de reacción, la cual se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 2 N y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 20:1) para obtener N-(3-(4-isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-5-il)formamida 2.40 g. Una mezcla de este compuesto (2.40 g, 7.18 mmol) en ácido clorhídrico (20 mL)-metanol (60 mL) se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante dos horas. El solvente se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se neutralizó con solución de hidróxido de sodio acuosa 8 N. El producto se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener la base libre aceitosa 1.80 g. La base libre aceitosa (0.50 g, 1.63 mmol) se disolvió en solución de ácido clorhídrico-metanol, el solvente se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se cristalizó por metanol para obtener el 0.41 g del compuesto objeto (rendimiento 41%). Punto de fusión: 194-197°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.29 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.30 (6H, s), 2.41 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.94 (1H, septeto, J = 7.0 Hz), 7.13-7.26 (4H, m), 10.1 (2H, br s), 1H no identificado

[Ejemplo de Referencia 127]

Anilina 4-Metoxi-2,3,6-trimetilo

N-(4-Hidroxí-2,3,6-trimetilfenil)formamida (30.0 g, 167 mmol) se disolvió en un solvente mezclado de solución acuosa

de hidróxido de potasio 4 N (100 mL) y metanol (300 mL), y sulfato de dimetilo (42.0 g, 334 mmol) se agregó a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 14 horas. Después del enfriamiento en hielo, los cristales precipitados se colectaron por filtración para obtener el producto crudo de N-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil)formamida. A una suspensión del compuesto en metanol (200 mL) se agregó ácido clorhídrico concentrado (50 mL) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se neutralizó con solución de hidróxido de sodio acuosa 8 N. El producto se extrajo dos veces con acetato de etilo, y el extracto combinado se lavó con solución acuosa de sulfato ácido de sodio al 10% y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó del éter de isopropilo para obtener el 21.0 g del compuesto objeto (rendimiento 76%). Punto de fusión: 70-72°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.16 (1H, br s), 3.74 (3H, s), 6.54 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 128]

4-Metoxi-2,3,6-trimetilfenilcarbamato de tert-Butilo

A una solución de 4-metoxi-2,3,6-trimetilanilina sintetizada en el Ejemplo de Referencia 127 (21.0 g, 127 mmol) y trietilamina (21.0 mL, 152 mmol) en THF (150 mL) se agregó bicarbonato de di-tert-butilo (32 mL, 140 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 14 horas. El solvente se concentró bajo presión reducida. El agua se vació dentro del residuo, el cual se

1600
1678

extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico 1 N y una solución de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó del acetato de etilo-hexano para obtener 25.2 g (rendimiento 75%) del compuesto del título. Punto de fusión: 104-106°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.81 (1H, br s), 6.58 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 129]

3-bromo-4-metoxi-2,5,6-trimetilfenilcarbamato de tert-Butilo

A una solución de 4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilcarbamato de tert-butilo sintetizada en el Ejemplo de Referencia 128 (12.7 g, 47.9 mmol) y acetato de sodio (4.72 g, 57.5 mmol) en ácido acético (50 mL) se le agregó bromo (8.42 g, 52.7 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El agua (80 mL) se vació dentro de la mezcla de reacción, y los cristales precipitados se colectaron por filtración y luego se disolvieron en acetato de etilo. La solución se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó del metanol para obtener 15.0 g (rendimiento 91%) del compuesto del título. Punto de fusión: 159-161°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.92 (1H, br s).

[Ejemplo de Referencia 130]

2,2,4,6,7-Pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

A una solución de 3-bromo-4-metoxi-2,5,6-trimetilfenilcarbamato de tert-butilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 129 (27.8 g, 80.8 mmol) en THF (150 mL) se agregó n-butililitio (1.6 M, 110 mL, 176 mmol) solución de hexano a -78°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. La 2-Metil-1-(4-metilfenil)propan-1-ona (13.1 g, 80.7 mmol) se agregó a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El agua (150 mL) se vació dentro de la mezcla de reacción, la cual se extrajo tres veces con acetato de etilo, la capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo 26.0 g de 3-(1-hidroxi-2-metil-1-(4-metilfenil)propil)-4-metoxi-2,5,6-trimetilfenilcarbamato de tert-butilo. Una mezcla de este compuesto y ácido bromhídrico al 47% (100 mL) se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de argón durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio acuosa 8 M. El producto se extrajo dos veces con acetato de etilo, y el extracto combinado se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó del éter de isopropilo-hexano para obtener 14.8 g (rendimiento 62%) del compuesto del título. Punto de fusión: 114-115°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.80 (2H, br s), 4.08 (1H, s), 6.60-7.10 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 131]

(+)-2,2,4,6,7-Pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

La 2,2,4,6,7-Pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina sintetizada en el Ejemplo de Referencia 130 se sometió a cromatografía líquida de alta resolución (aparato: Waters Semi-Preparative System, Columna: CHIRALCEL OD (20 (i, d) x 250 mm) fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., Fase móvil: hexano: isopropanol = 95:5, Relación de flujo: 5 mL/min, Temperatura de columna: 30°C, Cantidad de inyección: 40 mg), para separar preparadamente una fracción con un tiempo de retención más largo. Punto de fusión: 87-89°C. $[\alpha]_D^{20} = +4.7^\circ$ (c = 0.495, metanol).

[Ejemplo de Referencia 132]

(-)-2,2,4,6,7-Pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

2,2,4,6,7-Pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina sintetizada en el Ejemplo de Referencia 130 se sometió a cromatografía líquida de alta resolución (aparato: Sistema semi-preparativo Waters, Columna: CHIRALCEL OD (20 (i, d) x 250 mm) fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd., Fase de movimiento: hexano: isopropanol = 95:5, Relación de flujo: 5 mL/min, Temperatura de columna: 30°C, Cantidad de inyección: 40 mg), para separar preparadamente una fracción con un tiempo de retención más corto. Punto de fusión: 88-90°C. $[\alpha]_D^{20} = -4.3^\circ$ (c = 0.499, metanol).

[Ejemplo de Referencia 133]

(+)-3-(4-Bromofenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Ácido Di-p-toluoil-D-tartárico (3.86 g, 10 mmol) se disolvió en isopropanol (14.2 mL) a 70°C, y una solución de 3-(4-bromofenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina sintetizada en el Ejemplo de Referencia 124 (3.60 g, 10 mmol) en acetonitrilo (47.5 mL) se agregó gota a gota a ello manteniendo la temperatura interior de 60°C. La solución se enfrió a 30°C durante 3 horas, y luego se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Los cristales precipitados se agitaron, y luego se lavaron con una cantidad pequeña de acetonitrilo frío. Lo obtenido, sal diaestereomérica cruda se suspendió en acetonitrilo (29.6 mL) y se agitó durante la noche. Los cristales se colectaron por filtración, se lavaron con una cantidad pequeña de acetonitrilo frío, y luego se secaron bajo presión reducida. Los cristales se suspendieron en acetato de etilo (100 mL), una solución de carbonato ácido de sodio (100 mL) se agregó a ello, y la mezcla se agitó a fondo para separar la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua (100 mL) y una salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se secó bajo presión reducida, y se cristalizó con hexano frío para obtener 1.13 g (rendimiento 31%) del compuesto del título. Punto de fusión: 143-144°C (hexano). $[\alpha]_D^{20} = +11.6^\circ$ (c = 0.5, metanol).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.25 (2H, br s), 4.07 (1H, s), 6.85 (2H, br), 7.36 (2H, br d, $J=6.9$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 134]

(3R) - (+) - 2,2,4,6,7-Pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina sintetizado en el Ejemplo de Referencia 122, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 133. Rendimiento 39%. Punto de fusión: 87-89°C (hexano). $[\alpha]_D^{20} = +4.7^\circ$ ($c = 0.5$, metanol).

¹H-(RMN) (CDCl₃) δ : 1.00 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.78 (2H, br), 4.09 (1H, s), 6.83 (2H, br), 7.04 (2H, br d, $J = 7.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 135]

2-(2,3-Dimetilfenoxi)-2-metil-1-(4-metilfenil)propan-1-ol

A una mezcla de 2,3-dimetilfenol (12.2 g, 100 mmol) y carbonato de potasio (27.4 g, 200 mmol) en dimetilsulfóxido (138 mL) se agregó 2-bromo-1-(4-bromofenil)-2-metilpropan-1-ona (42.2 g, 175 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se entibió hasta 35°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 24 horas, se vació dentro de agua fría (300 mL), y luego se extrajo con éter de dietilo. La capa orgánica se lavó con una solución 4 N de hidróxido de sodio acuosa y una salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se concentró bajo presión reducida, y luego se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:9) para obtener 2-(2,3-dimetilfenoxi)-2-metil-1-(4-metilfenil)propan-1-ona de materia aceitosa. La materia aceitosa obtenida se disolvió en metanol (200 mL), borohidruro de sodio (3.8 g, 100 mmol) se agregó a ello a 0°C, y la mezcla se entibió a temperatura

ambiente. La materia aceitosa se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, se enfrió a 0°C, y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, y luego el solvente se destiló completamente bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, y la solución extraída se lavó con una salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida para obtener 17.1 g (rendimiento 60%) del compuesto del título como una materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, s), 1.23 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.38 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.88 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.83-7.07 (3H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[Ejemplo de Referencia 136]

2,2,6,7-Tetrametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran

A una solución de 2-(2,3-dimetilfenoxi)-2-metil-1-(4-metilfenil)propan-1-ol sintetizada en el Ejemplo de Referencia 135 (17.0 g, 60 mmol) en tolueno (200 mL) se le agregó trifluorometansulfonato (0.53 mL, 6 mmol) a 0°C, y la mezcla se calentó a 50°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y se hizo reaccionar bajo condición de reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a 0°C, y luego se vació dentro de una solución de carbonato ácido de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con una salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente luego se destiló completamente bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:9) para

obtener 9.3 g (rendimiento 58%) del compuesto del título como una materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.57 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.33 (3H, s), 4.29 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 137]

5-bromo-2,2,6,7-tetrametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 2,2,6,7-tetrametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 136, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 18. Rendimiento 92%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.55 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.27 (1H, s), 6.96 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.11 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 138]

N-bencil-2,2,6,7-tetrametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-2,2,6,7-tetrametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 137, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 99%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, s), 1.55 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.47 (2H, s),

4.17 (1H, s), 4.27 (1H, s), 6.31 (1H, s), 6.97 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.20-7.36 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 139]

2,2,6,7-tetrametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

A una solución de N-bencil-2,2,6,7-tetrametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 138 (6.60 g, 17.8 mmol) en etanol (70 mL) se le agregó ácido clorhídrico 12 N (0.1 mL) y carbono sobre paladio al 10% (50% acuoso, 0.33 g), y la mezcla se agitó bajo condición de hidrógeno de presión atmosférica 5 a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se filtró completamente, y la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4) para obtener 4.42 g (rendimiento 88%) del compuesto del título como una materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.54 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.25 (2H, br), 4.23 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 140]

N-(3-(4-isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando clorohidrato de 3-(4-isopropilfenil)-2,4,6,7-

tetrametil-1-benzofuran-5-amina obtenido en el Ejemplo de Referencia 126, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento 24%. Punto de fusión: 253-254°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.14 (9H, s), 1.30 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.97 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.30 (5H, s), 2.43 (3H, s), 2.96 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 6.62 (1H, br s), 7.23 (4H, s).

[Ejemplo de Referencia 141]

(+)-(3R)-3-(4-Isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Una suspensión de 3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32 (22.5 g, 80 mmol) y ácido (2S,3S)-(4'-metil)-tartranílico (19.14 g, 80 mmol) en etanol (480 mL) se calentó a 85°C durante la disolución. La solución se enfrió a 0°C durante 2 horas, y los cristales precipitados se agitaron. Los cristales se lavaron con etanol frío, y luego se secaron bajo presión reducida. Los cristales obtenidos se suspendieron en una solución de hidróxido de sodio acuosa 2 N (400 mL), la cual se extrajo con éter de dietilo. El extracto se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio y una salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida para obtener 9.44 g (rendimiento 34%) del compuesto del título como una materia aceitosa. La materia aceitosa obtenida, si es necesario, se cristalizó con hexano frío. Punto de fusión: 53-55°C. $[\alpha]_D^{20} = +64.0^\circ$ ($c = 0.44$, cloroformo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.85 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.52 (2H, br), 4.34 (1H, dd, $J = 4.7, 8.8$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 4.7, 8.8$ Hz), 4.76 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.56 (1H, s), 7.04 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 142]

1-(4-isopropilfenil)-2-(3,5-dimetilfenoxi)etanona

A una solución de cumeno (27.8 mL, 200 mmol) y cloruro de aluminio (32.0 g, 240 mmol) en diclorometano (300 mL) se agregó bromoacetilbromuro (19.1 mL, 220 mmol) a -10°C , y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La solución de reacción se vació dentro de agua enfriada con hielo, y una capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio y una salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:9) para obtener 2-bromo-1-(4-isopropilfenil)etanona de la materia aceitosa. La materia aceitosa obtenida se agregó a una solución de 3,5-dimetilfenol (29.3 g, 240 mmol) y carbonato de potasio (33.2 g, 240 mmol) en acetona (500 mL), y la mezcla luego se agitó bajo calentamiento y reflujo durante 12 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo y se vació dentro de agua fría, la cual se extrajo con éter de dietilo. El extracto se lavó con una salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio. Luego, el solvente se destiló completamente bajo la presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4).

1610
1638

La materia aceitosa obtenida se cristalizó con hexano para obtener 39.4 g (rendimiento 75%) del compuesto del título. Punto de fusión: 68-69°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.28 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.27 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.98 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 5.22 (2H, s), 6.57 (2H, s), 6.63 (1H, s), 7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[Ejemplo de Referencia 143]

3-(4-Isopropilfenil)-4,6-dimetilbenzofurano

Una solución de 1-(4-isopropilfenil)-2-(3,5-dimetilfenoxi)etanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 142 (38.1 g, 135 mmol) y KSF Montmorillonita (57.2 g) en tolueno (400 mL) se calentó a 95°C, y se hizo reaccionar durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego KSF Montmorillonita se filtró completamente. La solución se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:9), y el solvente se destiló completamente bajo presión reducida para obtener 35.6 g (rendimiento 100%) del compuesto del título como una materia aceitosa. La materia aceitosa, si es necesario, se cristalizó con metanol. Punto de fusión: 44-45°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.30 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.30 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.96 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 6.83 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz).

[Ejemplo de Referencia 144]

3-(4-Isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

El 3-(4-Isopropilfenil)-4,6-dimetil-1-benzofurano (36.5

g, 135 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 143 y carbono sobre paladio al 10% (50% acuoso, 3.7 g) se suspendieron en etanol (400 mL), y reacción reductiva se realizó bajo una atmósfera de hidrógeno de presión atmosférica 5 a 60°C durante 6 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el catalizador se filtró completamente, y la solución se concentró bajo presión reducida. La materia aceitosa obtenida se cristalizó con metanol para obtener 27.5 g (rendimiento 77%) del compuesto del título. Punto de fusión: 48-50°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.92 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.35-4.53 (2H, m), 4.83 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.47 (1H, s), 6.56 (1H, s), 7.04 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz).

[Ejemplo de Referencia 145]

3-(4-Metoxifenil)-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-propionamida

Usando 2,2,6,7-tetrametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 139 y ácido 3-(4-metoxifenil)propiónico, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 359. Rendimiento 64%. Punto de fusión: 149-150°C. (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.58 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.94 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.73 (3H, s), 4.28 (1H, s), 6.63-6.98 (6H, m), 7.03-7.18 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 146]

2-Hidroxi-4,6-dimetilbenzaldehído

Una solución mezclada de 3,5-dimetilfenol (20.0 g, 164 mmol), paraformaldehído (14.8 g, 492 mmol), cloruro de magnesio (23.4 g, 246 mmol) y trietilamina (80 mL, 573 mmol) en acetonitrilo (500 mL) se calentó bajo reflujo durante 4 horas. La solución de reacción se hizo ácida con ácido clorhídrico, la cual se extrajo con éter de dietilo. La capa orgánica se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio y una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:9) para obtener 20.8 g (rendimiento 84%) del compuesto del título. Punto de fusión: 48-49°C (hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 2.55 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.62 (1H, s), 10.23 (1H, s), 11.95 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 147]

2-(Hidroxi(4-isopropilfenil)metil)-3,5-dimetilfenol

A una solución de 1-bromo-4-isopropilbenceno (3.32 g, 16.7 mmol) en THF (30 mL) se agregó gota a gota n-butilitio (una solución de hexano 1.59 M, 9.2 mL, 14.7 mmol) bajo una atmósfera de argón a -78°C. La solución de reacción se agitó durante 30 minutos, una solución de 2-hidroxi-4,6-dimetilbenzaldehído obtenida en el Ejemplo de Referencia 146 (1.0 g, 6.7 mmol) en THF (10 mL) se agregó gota a gota a ello a -78°C, y la mezcla luego se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se entibió a temperatura ambiente, se agregó agua a ello para separar la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica

combinada se lavó con una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:2) para obtener 1.64 g (rendimiento 91%) del compuesto del título. Punto de fusión: 103-104°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.13 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.77 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 2.88 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 6.14 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.50 (1H, s), 6.62 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.56 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 148]

2-(4-Isopropilbencil)-3,5-dimetilfenol

Una mezcla de 2-(hidroxi(4-isopropilfenil)metil)-3,5-dimetilfenol obtenida en el Ejemplo de Referencia 147 (12.3 g, 45.5 mmol) y carbono sobre paladio al 10% (50% acuoso, 1.23 g) en ácido acético (90 mL) se calentó bajo una atmósfera de hidrógeno a 90°C durante 16 horas. El catalizador se removió, y la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución de hidróxido de sodio acuosa 1 N y una solución de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:3) para obtener 10.5 g (rendimiento 90%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.24 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.97 (2H, s), 4.58 (1H, s), 6.50 (1H, s), 6.62 (1H, s), 7.05-7.12 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 149]

2-Bromo-3,5-dimetilfenol

A una solución de 3,5-dimetilfenol (15.0 g, 123 mmol) en bisulfuro de carbono (330 mL) se agregó lentamente N-bromosuccinimida (21.9 g, 123 mmol) en varios lotes con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida, y los cristales precipitados se filtraron y luego se lavaron con acetato de etilo-hexano (10:1). La solución se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:9) para obtener 16.3 g (rendimiento 66%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.24 (3H, s), 2.34 (3H, s), 5.52 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.68 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 150]

2-Bromo-6-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenol

Usando 2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenol obtenido en el Ejemplo de Referencia 148, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 149. Rendimiento 75%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.20 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.04 (2H, s), 5.66

(1H, s), 6.68 (1H, s), 7.09 (4H, s).

[Ejemplo de Referencia 151]

2-Bromo-5-isopropilfenol

2-Bromo-3-isopropilfenol

A una solución de 3-isopropilfenol (10.0 g, 73.4 mmol) en bisulfuro de carbono (200 mL) se calentó lentamente N-bromosuccinimida (13.1 g, 73.4 mmol) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se agregó agua a ello, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 15:85) para obtener una mezcla de 2-bromo-5-isopropilfenol y 2-bromo-3-isopropilfenol (3:1) 11.0 g (rendimiento 70%).

[Ejemplo de Referencia 152]

1-Bromo-4-isopropil-2-metoxibenceno

2-Bromo-1-isopropil-3-metoxibenceno

Una solución mezclada de la mezcla de 2-bromo-5-isopropilfenol obtenida en el Ejemplo de Referencia 151 y 2-bromo-3-isopropilfenol (10.0 g, 51.3 mmol), una solución de yoduro de metilo (7.28 g, 51.3 mmol) y carbonato de potasio (7.08 g, 51.3 mmol) en acetona (200 mL) se mezclaron y calentaron bajo reflujo bajo una atmósfera de argón durante 8 horas. El agua se agregó a la solución de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada

se lavó con una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener una mezcla de 1-bromo-4-isopropil-2-metoxibenceno y 2-bromo-1-isopropil-3-metoxibenceno 9.81 g (rendimiento 83%).

[Ejemplo de Referencia 153]

2-(2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoato de etilo

Una solución de 2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenol obtenida en el Ejemplo de Referencia 148 (5.0 g, 19.7 mmol), etilo del ácido 2-bromo isobutírico (11.5 g, 59.0 mmol) y carbonato de potasio (8.13 g, 59.0 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se agitó a 50°C durante 40 horas bajo una atmósfera de argón. El agua se agregó a la solución de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4) para obtener 6.64 g (rendimiento 92%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.18-1.28 (9H, m), 1.47 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.83 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.97 (2H, s), 4.23 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.33 (1H, s), 6.61 (1H, s), 7.07 (4H, s).

[Ejemplo de Referencia 154]

(2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)acetato de etilo

Usando 2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenol obtenido en el Ejemplo de Referencia 148 y bromoacetato de etilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 153. Rendimiento 95%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.83 (1H, septeto, $J \approx 6.9$ Hz), 4.04 (2H, s), 4.24 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.58 (2H, s), 6.46 (1H, s), 6.66 (1H, s), 7.03-7.13 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 155]

(2,3,5-trimetilfenoxi)acetato de etilo

Usando 2,3,5-trimetilfenol y bromoacetato de etilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 153. Rendimiento: cuantitativo. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.36 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.60 (2H, s), 6.42 (1H, s), 6.65 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 156]

Ácido 2-(2-(4-Isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)-2-metilpropanóico

Una solución mezclada de 2-(2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoato de etilo obtenida en el Ejemplo de Referencia 153 (6.65 g, 18.1 mmol) y una solución de hidróxido de sodio acuosa 8 N (4.5 mL) en metanol (40 mL) - THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se hizo ácida con ácido

clorhídrico, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener 5.59 g (rendimiento 91%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.49 (6H, s), 2.22 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.97 (2H, s), 6.50 (1H, s), 6.71 (1H, s), 7.01 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 157]

Ácido (2-(4-Isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)acético

Usando (2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)acetato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 154, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 156. Rendimiento 75%. Punto de fusión: 104-105°C (etil acetato-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.02 (2H, s), 4.57 (2H, s), 6.48 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 158]

Ácido (2,3,5-Trimetilfenoxi)acético

Usando (2,3,5-dimetilfenoxi)acetato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 155, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 156. Rendimiento 92%. Punto de fusión: 129-130°C (acetato de

1620
1647

etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.44 (1H, s), 6.68 (1H, s), 1H no identificado

[Ejemplo de Referencia 159]

1-(2-(4-Isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)acetona

Una solución mezclada de 2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenol obtenida en el Ejemplo de Referencia 148 (1.0 g, 3.93 mmol), carbonato de potasio (1.30 g, 9.44 mmol), cloroacetona (436 mg, 4.72 mmol) y yoduro de potasio (100 mg) en acetona (15 mL) se calentó bajo reflujo durante 16 horas. El agua se agregó a la solución de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4) para obtener 888 mg (rendimiento 73%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.80-2.90 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.04 (2H, s), 4.42 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.68 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 160]

1-(2-(4-Isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)butan-2-ona

Usando 2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenol obtenido en el Ejemplo de Referencia 148 y 1-bromobutan-2-ona, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 159. Rendimiento 88%. Materia

aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.42 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.84 (1H, septeto, $J \approx 6.9$ Hz), 4.05 (2H, s), 4.45 (2H, s), 6.42 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 161]

1-(3-bromofenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etanona

Usando 2,3,5-trimetilfenol y 2-bromo-1-(3-bromofenil)etanona, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 159. Rendimiento 52%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.26 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.46 (1H, s), 6.66 (1H, s), 7.37 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.70-7.76 (1H, m), 7.91-7.96 (1H, m), 8.15-8.17 (1H, m).

[Ejemplo de Referencia 162]

1-(3-metoxifenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etanona

Usando 2,3,5-trimetilfenol y 2-bromo-1-(3-metoxifenil)etanona, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 159. Rendimiento 88%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.46 (1H, s), 6.65 (1H, s), 7.13-7.20 (1H, m), 7.40 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.53-7.61 (2H, m).

[Ejemplo de Referencia 163]

1-(4-metilfenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etanona

Usando 2,3,5-trimetilfenol y 2-bromo-1-(4-metilfenil)etanona, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 159. Rendimiento 75%. Punto de fusión: 94-95°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.42 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.63 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo de Referencia 164]

2-bromo-1-(4-isopropilfenil)etanona

A una solución de cumeno (42 g, 350 mmol) y cloruro de aluminio (56.0 g, 420 mmol) en diclorometano (500 mL) se agregó bromoacetilbromuro (33.5 mL, 385 mmol) a -40°C durante 40 minutos, y la mezcla se agitó hasta que esto se entibió a -10°C durante 2 horas. La solución de reacción se vació dentro de agua enfriada con hielo para separar la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio y una salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida para obtener 84 g (rendimiento 99%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.28 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.98 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.44 (2H, s), 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[Ejemplo de Referencia 165]

4-bromo-1-(4-Isopropilfenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etanona

Usando 2,3,5-trimetilfenol, 4-bromo-2,3,5-trimetilfenol se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Usando este compuesto y 2-bromo-1-(4-

isopropilfenil)etanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 164, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 159. Rendimiento 51%. Punto de fusión: 71-72°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.28 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.28 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.98 (1H, septeto, J = 6.6 Hz), 5.23 (2H, s), 6.55 (1H, s), 7.35 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo de Referencia 166]

Aziridina 1-((2-(4-Isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)acetil)-2-metilo

A una solución de ácido (2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)acético obtenida en el Ejemplo de Referencia 157 (9.00 g, 28.8 mmol) en THF (90 mL) se agregó gota a gota oxalilcloruro (3.77 mL, 43.2 mmol) con enfriamiento en hielo, y se agregó luego DMF (cuatro gotas), y luego la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y el solvente se destiló completamente bajo presión reducida. A una solución de propilenimina (1.97 g, 34.6 mmol) y trietilamina (4.82 mL, 34.6 mmol) en THF (80 mL) se agregó gota a gota la solución obtenida de cloruro ácido en THF (100 mL) con enfriamiento en hielo. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y luego se entibió a temperatura ambiente, y se agregó agua a la solución de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice

(acetato de etilo: hexano = 2:3) para obtener 10.0 g (rendimiento 99%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, d, $J = 5.7$ Hz), 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.86 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 2.23 (3H, s), 2.26-2.30 (4H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.05 (2H, s), 4.56 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.63 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.53 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.05-7.10 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 167]

Aziridina de (2,3,5-trimetilfenoxi)acetil)-2-metilo

Usando ácido (2,3,5-trimetilfenoxi)acético obtenido en el Ejemplo de Referencia 158, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 166. Rendimiento 77%. Materia aceitosa.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, d, $J = 5.4$ Hz), 2.03-2.05 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.45 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 2.60-2.69 (1H, m), 4.63 (2H, s), 6.46 (1H, s), 6.65 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 168]

1-(5-Metilpiridina-2-il)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etanona

A una solución de 2-bromo-5-metilpiridina (958 mg, 5.57 mmol) en THF (3 mL) - éter (10 mL) se agregó gota a gota *n*-butillitio (una solución 1.56 M hexano, 3.9 mL, 6.13 mmol) a -78°C bajo una atmósfera de argón. La solución de reacción se agitó durante 30 minutos, a la cual una solución de (2,3,5-trimetilfenoxi)acetil)-2-metilaziridina obtenida en el Ejemplo de Referencia 167 (1.43 g, 6.13 mmol) en THF (5 mL) se agregó gota a gota a la misma temperatura. La solución de reacción se entibió a temperatura ambiente, se agregó hielo a

ello, lo cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4) para obtener 795 mg (rendimiento 53%) del compuesto del título. Punto de fusión: 94-95°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2.25 (9H, s), 2.45 (3H, s), 5.60 (2H, s), 6.52 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.65-7.70 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.49-8.51 (1H, m).

[Ejemplo de Referencia 169]

1-(2-(4-Isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)pentan-2-ona

A una solución de 1-((2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)acetil)-2-metilaziridina obtenida en el Ejemplo de Referencia 166 (1.0 g, 2.85 mmol) en THF (20 mL) se agregó gota a gota bromuro de n-propilmagnesio (una solución 2.0 M, 1.43 mL, 2.85 mmol) bajo una atmósfera de argón con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se entibió a temperatura ambiente, se agregó agua a ello, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4) para obtener 920 mg (rendimiento 95%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.83 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.40-1.59 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.39 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.84 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.05 (2H, s), 4.43 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.03 (2H,

d, $J = 8.4$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 170]

1-(2-(4-Isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi-3-metilbutan-2-ona
Usando 1-((2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)acetil)-2-metilaziridina obtenida en el Ejemplo de Referencia 166 y bromuro isopropilmagnesio, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 169. Rendimiento 24%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.98 (6H, d, $J = 7.8$ Hz), 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.75-2.89 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.51 (2H, s), 6.42 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 171]

1-(2-Isopropil-6-metoxifenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etanona
1-(4-Isopropil-2-metoxifenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etanona

A una solución de la mezcla de 1-bromo-4-isopropil-2-metoxibenceno y 2-bromo-1-isopropil-3-metoxibenceno obtenido en el Ejemplo de Referencia 152 (5.73 g, 25.0 mmol) en THF (100 mL) se agregó gota a gota *n*-butillitio (una solución 1.60 M hexano, 17.2 mL, 27.5 mmol) bajo una atmósfera de argón a -70°C . La solución de reacción se agitó durante 30 minutos, y luego a la cual una solución de THF 2-metil-1-((2,3,5-(trimetilfenoxi)acetil)aziridina obtenida en el Ejemplo de Referencia 167 (5.84 g, 25.0 mmol) en THF (20 mL) se agregó gota a gota, y la mezcla se agitó a -70°C durante 30 minutos, y luego se entibió a temperatura ambiente. El agua se agregó a la solución de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre

sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4) para obtener 6.27 g (rendimiento 77%) de una mezcla de los compuestos del título.

[Ejemplo de Referencia 172]

Acetato de 4-hidroxi-2-metil-1-naftilo

A una solución de acetato de 4-(acetiloxi)-2-metil-1-naftilo (25 g, 96.8 mmol) en metanol (300 mL) se agregó carbonato de potasio (58.1 g, 420 mmol), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 15 minutos. El agua se vació dentro de la mezcla, la cual se neutralizó con ácido clorhídrico y luego se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se destiló completamente bajo presión reducida para obtener 21 g (rendimiento: cuantitativo) del compuesto del título. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.48 (3H, s), 5.90 (1H, br s), 6.43 (1H, s), 7.34-7.51 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9.6 Hz).

[Ejemplo de Referencia 173]

Acetato de 3-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenilo

A una suspensión de hidruro de sodio (una dispersión de parafina líquida al 60%, 1.8 g, 40 mmol) en DMF (60 mL) se le agregó 3-metil-4-fosfonocrotonato de trietilo (11 g, 41.6 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le agregó

ciclohexanona (3.93 g, 40 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 horas. El agua se agregó a la solución de reacción y el producto se extrajo con éter de diisopropilo. El extracto combinado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener el producto resultante crudo aceitoso de 4-ciclohexilideno-3-metil-2-butenato de etilo. A una solución mezclada de este compuesto en THF (160 mL) y metanol (40 mL) se agregó a solución de hidróxido de sodio acuosa 12 N (4.0 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 16 horas, y luego se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó agua y ácido clorhídrico, y la mezcla se hizo ácida, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida para obtener El producto resultante crudo de ácido 4-ciclohexilideno-3-metil-2-butenóico. A una mezcla de este compuesto (6.1 g, 33.8 mmol) en ácido acético (150 mL) se agregó acetato de sodio (12 g, 33.8 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de argón durante 24 horas. El solvente se concentró bajo presión reducida, se agregó agua al residuo, el cual se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:10) para obtener 5.1 g (rendimiento 63%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.66-1.87 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.44-2.58 (2H, m), 2.68-2.79 (2H, m), 6.64 (1H, s), 6.78 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 174]

Acetato de 6-Metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo

Usando ciclopentanona, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 173. Rendimiento 21%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.00-2.14 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.73 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.65 (1H, s), 6.91 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 175]

3-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenol

A una solución mezclada de acetato de 3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 173 (5.1 g, 25.1 mmol) en THF (120 mL) y metanol (30 mL) se agregó solución de hidróxido de sodio acuosa 12 N (2.5 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y luego se concentró bajo presión reducida. El agua y ácido clorhídrico se agregaron al residuo, y la mezcla se hizo ácida, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida, y el residuo obtenido se cristalizó con acetato de etilo - hexano para obtener 4.1 g (rendimiento 99%) del compuesto del título. Punto de fusión: 95-96°C (hexano-acetato de

etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.68-1.87 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.58 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.67 (1H, br s), 6.42 (1H, s), 6.50 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 176]

6-Metil-4-indanol

Usando acetato de 6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il sintetizado en el Ejemplo de Referencia 174, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 175. Rendimiento 81%. Punto de fusión: 82-83°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.02-2.14 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.80 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.87 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.62 (1H, br s), 6.43 (1H, s), 6.65 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 177]

2-(3,4,5-Trimetilfenoxi)-1-(4-isopropilfenil)etanona

2-Bromo-1-(4-isopropilfenil)etanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 164 (20 g, 82.9 mmol) y 3,4,5-trimetilfenol (10.3 g, 75.4 mmol) se agregaron a una solución de carbonato de potasio (12.5 g, 90.5 mmol) en solución de acetonitrilo (200 mL), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo caliente durante 6 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo, se vació dentro de agua fría, la cual se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio. Entonces, el solvente se destiló completamente bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano =

1:10). La materia aceitosa obtenida se cristalizó de hexano-acetato de etilo para obtener 21.5 g (rendimiento 96%) del compuesto del título. Punto de fusión: 96-98°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.28 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.09 (3H, s), 2.23 (6H, s), 2.97 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 5.19 (2H, s), 6.61 (2H, s), 7.33 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[Ejemplo de Referencia 178]

Acetato de 4-(2-(4-Isopropilfenil)-2-oxoetoxi)-2-metil-1-naftilo

Usando acetato de 4-hidroxi-2-metil-1-naftilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 172, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 177. Rendimiento 65%. Punto de fusión: 105-106°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.28 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.27 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.98 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 5.36 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.35 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.40-7.56 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.7 Hz).

[Ejemplo de Referencia 179]

1-(4-Isopropilfenil)-2-((3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)oxi)etanona

Usando 3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenol sintetizado en el Ejemplo de Referencia 175, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 177. Rendimiento 65%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.65-1.82 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.62-2.75 (4H, m), 2.98 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 5.20 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.55 (1H, s), 7.33 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 180]

1-(4-Isopropilfenil)-2-((6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)etanona

Usando 6-metil-4-indanol sintetizado en el Ejemplo de Referencia 176, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 177. Rendimiento 91%. Punto de fusión: 68-69°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.65-1.82 (2H, quinteto, $J = 7.5$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.82-3.05 (5H, m), 5.22 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.34 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 181]

2-((3,5-dimetilfenil)thio)-1-(4-isopropilfenil)etanona

Usando 3,5-dimetiltiofenol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 177. Rendimiento 81%. Punto de fusión: 46-47°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.27 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.26 (6H, s), 2.97 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.24 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.01 (2H, s), 7.31 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 182]

7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-1-benzofurano

Usando 1-(2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)acetona obtenida en el Ejemplo de Referencia 159, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera como en la Referencia 143. Rendimiento 76%. Punto de fusión: 106-107°C (acetato de etilo-hexano).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.80-2.90 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.19 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.07 (4H, s), 7.29 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 183]

3-etil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-1-benzofurano

Usando 1-(2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)butan-2-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 160, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 143. Rendimiento 98%. Punto de fusión: 62-64°C (éter de diisopropilo-metanol).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.31 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.77-2.89 (3H, m), 4.19 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.07 (4H, s), 7.29 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 184]

7-(4-Isopropilbencil)-4,6-dimetil-3-propil-1-benzofurano

Usando 1-(2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)pentan-2-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 169, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 143. Rendimiento 92%. Punto de fusión: 89-90°C (metanol).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.19 (6H, d, $J =$

6.9 Hz), 1.70 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.74 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.83 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.20 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.08 (4H, s), 7.30 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 185]

3-Isopropil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-1-benzofurano

Usando 1-(2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)-3-metilbutan-2-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 170, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 143. Rendimiento 87%. Materia aceitosa.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.33 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.83 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.28 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.20 (2H, s), 6.81 (1H, s), 7.08 (4H, s), 7.30 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 186]

3-(3-Bromofenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofurano

Usando 1-(3-bromofenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 161, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 143. Rendimiento 82%. Materia aceitosa.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.43 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.28 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.35-7.39 (1H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.59-7.60 (1H, m).

[Ejemplo de Referencia 187]

3-(3-Metoxifenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofurano

Usando 1-(3-metoxifenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 162, el compuesto del

título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 143. Rendimiento 82%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.84 (1H, s), 6.90-7.04 (3H, m), 7.32 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.51 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 188]

3-(4-Isopropil-2-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofurano

Una solución mezclada de la mezcla de 1-(2-isopropil-6-metoxifenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etanona y 1-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 171 (6.27 g, 19.2 mmol) y KSF Montmorillonita (9.40 g) en tolueno (100 mL), se agitó bajo una atmósfera de argón a 90°C durante 5 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 15:85) para obtener 2.34 g (rendimiento 40%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.00 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.76 (3H, s), 6.77-6.80 (2H, m), 6.83-6.86 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.44 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 189]

1-(4-Bromo-2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)acetona

Usando 1-(2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)acetona obtenida en el Ejemplo de Referencia 159, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento 73%. Punto

de fusión: 93-94°C (metanol-THF).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.12 (3H, s), 2.39 (6H, s), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.13 (2H, s), 4.44 (2H, s), 6.51 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 190]

5-bromo-7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-1-benzofurano

Usando 1-(4-bromo-1-(2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)acetona obtenida en el Ejemplo de Referencia 189, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 143. Rendimiento 84%. Punto de fusión: 76-77°C (metanol-THF).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.83 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.28 (2H, s), 7.04 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.32 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 191]

4,6,7-trimetil-3-(4-metilfenil)-1-benzofurano

Una mezcla de 1-(4-metilfenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 163 (1.0 g, 3.73 mmol) y ácido polifosfórico (6.0 g) se agitó a 80°C durante una y media horas. El agua se agregó a la solución de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener 770 mg (rendimiento 83%) del compuesto del título. Punto de fusión: 112-113°C (acetato de etilo-metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.42 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.46 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 192]

5-Metil-2-(4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3-il)piridina

Usando 1-(5-metilpiridina-2-il)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 168, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 191. Rendimiento 87%. Punto de fusión: 134-135°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.42 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 2.1, 8.1$ Hz), 7.67 (1H, s), 8.54 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 193]

5-Bromo-3-(4-isopropil)-4,6,7-trimetil-1-benzofurano

Usando 4-bromo-1-(4-isopropilfenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)etanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 165, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 143. Rendimiento 86%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.30 (3H, s), 2.51 (6H, s), 2.97 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 7.24-7.35 (4H, m), 7.48 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 194]

3-(4-Isopropilfenil)-4,5,6-trimetil-1-benzofurano

Usando 2-(3,4,5-trimetilfenoxi)-1-(4-isopropilfenil)etanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 177, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 143. Rendimiento 96%. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.30 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.18 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.96 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 7.19 (1H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.39 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 195]

Acetato de 3-(4-Isopropilfenil)-4-metilnafto[1,2-b]furan-5-il

Usando acetato de 4-(2-(4-isopropilfenil)-2-oxoetoxi)-2-metil-1-naftilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 178, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 143. Rendimiento 88%. Punto de fusión: 118-119°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.31 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.15 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.98 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.47-7.59 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.31 (1H, d, J = 8.7 Hz).

[Ejemplo de Referencia 196]

3-(4-Isopropilfenil)-4-metil-6,7,8,9-tetrahidronafto[1,2-b]furano

Usando 1-(4-isopropilfenil)-2-((3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)oxi)etanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 179, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 143. Rendimiento 56%. Punto de fusión: 97-98°C.

6666
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.30 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.75-1.98 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.75-3.02 (5H, m), 5.74 (1H, s), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 197]

3-(4-Isopropilfenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-inden[4,5-b]furano

Usando 1-(4-isopropilfenil)-2-((6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)etanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 180, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 143. Rendimiento 77%. Punto de fusión: 70-72°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.30 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.11-2.24 (5H, m), 2.90-3.06 (3H, m), 3.13 (2H, t, J = 7.5 Hz), 6.91 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 198]

3-(4-Isopropilfenil)-4,6-dimetil-1-benzotiofeno

Usando 2-((3,5-(dimetilfenil)tio)-1-(4-isopropilfenil)etanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 181, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 143. Rendimiento 86%. Punto de fusión: 83-84°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.30 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.06 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.97 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 6.91 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 199]

1640
1662

3-etil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

A una solución mezclada de 3-etil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-3-propil-1-benzofurano obtenida en el Ejemplo de Referencia 183 (941 mg, 2.94 mmol) en ácido trifluoroacético (5 mL) se agregó gota a gota trietilsilano (0.94 mL, 5.87 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El agua se agregó a la solución de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo, y luego la capa orgánica se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4) para obtener 940 mg (rendimiento 99%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.19 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.48-1.64 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.83 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.30-3.36 (1H, m), 3.90 (2H, s), 4.36 (1H, dd, $J = 3.6, 8.7$ Hz), 4.50 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 4.52 (1H, s), 7.08 (4H, s).

[Ejemplo de Referencia 200]

7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 182, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 199. Rendimiento: cuantitativo. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.28 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.80-2.90 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.40-3.55 (1H, m), 3.90 (2H, s), 3.17 (1H, dd, $J = 4.2, 8.4$ Hz), 4.56 (1H, t, $J = 4.2, 8.4$ Hz), 5.48 (1H, s), 7.07 (4H, s).

[Ejemplo de Referencia 201]

7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-3-propil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-3-propil-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 184, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 199. Rendimiento 99%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.15 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.37 (2H, m), 1.47-1.69 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.83 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.30-3.90 (1H, m), 3.89 (2H, s), 4.34 (1H, dd, $J = 3.3, 8.7$ Hz), 4.48 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.48 (1H, s), 7.06 (4H, s).

[Ejemplo de Referencia 202]

3-isopropil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-isopropil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 185, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 199. Rendimiento: cuantitativo. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.73 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.99 (3H, d, $J =$

6.9 Hz), 1.19 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.05-2.17 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.83 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.33-3.38 (1H, m), 3.84 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.95 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.36 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz), 6.49 (1H, s), 7.06 (4H, s).

[Ejemplo de Referencia 203]

3-(3-bromofenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-(3-bromofenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 186, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 199. Rendimiento 82%. Punto de fusión: 73-74°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.90 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.23 (3H, s), 4.39 (1H, dd, $J = 4.8, 9.0$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 4.8, 9.0$ Hz), 4.83 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.50 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.15 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.30 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J = 7.7$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 204]

3-(3-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-(3-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 187, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 199. Rendimiento 82%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.91 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.42 (1H, dd, $J = 4.8, 8.7$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 4.8, 8.7$ Hz), 4.84 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.48 (1H, s), 6.68-6.77 (3H, m), 7.20 (1H, t, $J = 7.8$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 205]

3-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 188, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 199. Rendimiento 79%. Punto de fusión: 102-103°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.95 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.87 (3H, s), 4.34 (1H, dd, J = 3.3, 7.5 Hz), 4.78-4.88 (2H, m), 6.52 (1H, s), 6.66 (2H, s), 6.73 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 206]

4,6,7-trimetil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 4,6,7-trimetil-3-(4-metilfenil)-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 191, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 144. Rendimiento 81%. Punto de fusión: 65-66°C (THF - metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.88 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.39 (1H, dd, J = 5.2, 8.8 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 5.2, 8.8 Hz), 4.84 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.48 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[Ejemplo de Referencia 207]

5-metil-2-(4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)piridina

Usando 5-metil-2-(4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3-il)piridina obtenida en el Ejemplo de Referencia 192, el

compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 144. Rendimiento 89%. Punto de fusión: 69-70°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.92 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.29 (3H, s), 4.55 (1H, dd, J = 4.5, 9.0 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 4.5, 9.0 Hz), 4.88 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.49 (1H, s), 6.89 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 2.1, 7.8 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.1 Hz).

[Ejemplo de Referencia 208]

3-(4-Isopropilfenil)-4,5,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,5,6-trimetil-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 194, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 199. Rendimiento 74%. Punto de fusión: 70-71°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.93 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.38 (1H, dd, J = 8.7, 4.5 Hz), 4.49 (1H, dd, J = 9.0, 4.2 Hz), 4.78 (1H, t, J = 8.7 Hz), 6.59 (1H, s), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[Ejemplo de Referencia 209]

Acetato de 3-(4-Isopropilfenil)-4-metil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-5-il

Usando acetato de 3-(4-isopropilfenil)-4-metilnafto[1,2-b]furan-5-il obtenido en el Ejemplo de Referencia 195, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 199. Rendimiento 74%. Punto de fusión: 109-110°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.93 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.63 (1H, dd, $J = 8.7, 5.1$ Hz), 4.74 (1H, dd, $J = 9.3, 5.1$ Hz), 5.06 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.38-7.50 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 210]

3-(4-Isopropilfenil)-4-metil-2,3,6,7,8,9-hexahidronafto[1,2-b]furano

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4-metil-6,7,8,9-tetrahidronafto[1,2-b]furano obtenido en el Ejemplo de Referencia 196, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 199. Rendimiento 80%. Punto de fusión: 54-55°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.70-1.98 (7H, m), 2.57-2.76 (4H, m), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.43 (1H, dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 9.0, 5.7$ Hz), 4.85 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.40 (1H, s), 7.07 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 211]

3-(4-Isopropilfenil)-4-metil-3,6,7,8-tetrahidro-2H-inden[4,5-b]furano

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-inden[4,5-b]furano obtenido en el Ejemplo de Referencia 197, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 199. Rendimiento 59%. Punto de fusión: 77-78°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.93 (3H, s), 2.10 (2H, quinteto, $J = 7.5$ Hz), 2.75-2.95 (5H, m), 4.40-4.54 (2H, m), 4.86 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.57 (1H, s), 7.06 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 212]

3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotiofeno

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-1-benzotiofeno obtenido en el Ejemplo de Referencia 198, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 199. Rendimiento 85%. Punto de fusión: 74-75°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.96 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.15 (1H, dd, $J = 11.1, 2.4$ Hz), 3.90 (1H, dd, $J = 11.1, 8.4$ Hz), 4.64 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.63 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 213]

2-(4-isopropilbencil)-1-metoxi-3,5-dimetilbenceno

A una solución mezclada de hidruro de sodio (una dispersión de parafina líquida al 60%, 757 mg, 18.9 mmol) en DMF (50 mL) se agregó gota a gota 2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenol obtenido en el Ejemplo de Referencia 148 (4.01 g, 15.8 mmol) en DMF (15 mL) bajo una atmósfera de argón a 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se agregó gota a gota una solución de yoduro de metilo (2.69 mL, 18.9 mmol) en DMF (8 mL) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se entibió a temperatura ambiente, se

agregó agua a ello, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 8:1) para obtener 3.49 g (rendimiento 82%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.83 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.97 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.61 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 214]

1-(Aliloxi)-3,5-dimetilbenceno

Usando 3,5-dimetilfenol y bromuro de alilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 213. Rendimiento 79%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.28 (6H, s), 4.48-4.52 (2H, m), 5.24-5.29 (1H, m), 5.36-5.43 (1H, m), 5.99-6.10 (1H, m), 6.55 (2H, s), 6.60 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 215]

2-Alil-3,5-dimetilfenol

Una solución de 1-(aliloxi)-3,5-dimetilbenceno obtenida en el Ejemplo de Referencia 214 (1.0 g, 6.2 mmol) en N,N -dietilanilina (4 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 210°C durante 5 horas. A la solución de reacción se agregó acetato de etilo, y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico y una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró bajo presión

reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano - acetato de etilo 7:3) para obtener 938 mg (rendimiento 94%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.24 (6H, s), 3.37-3.40 (2H, m), 4.79 (1H, s), 4.98-5.08 (2H, m), 5.88-6.01 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.50 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 216]

2,4,6-Trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

A una solución de 2-alil-3,5-dimetilfenol obtenida en el Ejemplo de Referencia 215 (935 mg, 5.77 mmol) en metanol (5 mL) se agregó ácido clorhídrico concentrado (5 mL), y la mezcla se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de argón durante 20 horas. La solución de reacción se neutralizó por solución de hidróxido de sodio acuosa, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener el residuo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (etil acetato: hexano = 1:4) para obtener 472 mg (rendimiento 50%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.45 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.67 (1H, dd, $J = 7.5, 15.0$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J = 8.7, 15.0$ Hz), 4.86-4.96 (1H, m), 6.41 (1H, s), 6.47 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 217]

1-bromo-2-(2-cloroetoxi)-2,4-dimetilbenceno

Una solución mezclada de 2-bromo-3,5-dimetilfenol

obtenida en el Ejemplo de Referencia 149 (16.3 g, 74.6 mmol) y cloruro de bencil-tri-n-butilamonio (23.3 g, 7.46 mmol) en 1,2-dicloroetano (150 mL) - una solución de hidróxido de sodio acuosa 8 N (26 mL) - agua (110 mL), se calentó bajo reflujo durante 5 horas. El agua se agregó a la solución de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, una solución de carbonato ácido de sodio, y una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4) para obtener 16.6 g (rendimiento 90%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.28 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.85 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.25 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.57 (1H, s), 6.73 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 218]

2-bromo-3-(2-cloroetoxi)-4-(4-isopropilfenil)-1,5-dimetilbenceno

Usando 2-bromo-6-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenol obtenido en el Ejemplo de Referencia 150, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 217. Rendimiento: cuantitativo. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.15 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.98-4.07 (4H, m), 6.89 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 219]

4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

A una solución de 1-bromo-2-(2-cloroetoxi)-2,4-dimetilbenceno obtenida en el Ejemplo de Referencia 217 (8.70 g, 33.0 mmol) en THF (210 mL) se agregó rápidamente n-butilitio (solución hexano 1.6 M, 31 mL, 49.5 mmol) bajo una atmósfera de argón a 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se entibió a temperatura ambiente, a lo cual se agregó hielo, el cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener 4.70 g (rendimiento 96%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.20 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.06 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 4.54 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.45 (1H, s), 6.48 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 220]

7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 2-bromo-3-(2-cloroetoxi)-4-(4-isopropilfenil)-1,5-dimetilbenceno obtenido en el Ejemplo de Referencia 218, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 219. Rendimiento 81%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.17 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.83 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.11 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 3.90 (2H, s), 4.56 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.49 (1H, s), 7.07 (4H, s).

[Ejemplo de Referencia 221]

5-bromo-7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 200, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento 87%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.28 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.30 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.80-2.90 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.40-3.55 (1H, m), 3.98 (2H, s), 4.21 (1H, dd, $J = 3.0, 8.7$ Hz), 4.54 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 222]

5-bromo-3-etil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-etil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 199, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento 99%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.49-1.64 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.31-3.37 (1H, m), 3.97 (2H, s), 4.38 (1H, dd, $J = 3.0, 8.7$ Hz), 4.48 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 223]

5-bromo-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-3-propil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-3-propil-2,3-

dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 201, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento: cuantitativo. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.22-1.42 (2H, m), 1.47-1.62 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.84 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.30-3.40 (1H, m), 3.98 (2H, s), 4.38 (1H, dd, J = 3.3, 9.0 Hz), 4.47 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[Ejemplo de Referencia 224]

5-Bromo-3-isopropil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-isopropil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 202, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento: cuantitativo. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.73 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.01-2.10 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.84 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.34-3.39 (1H, m), 3.92 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.02 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.36 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.50 (1H, dd, J = 2.7, 9.0 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.7 Hz).

[Ejemplo de Referencia 225]

5-Bromo-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 216, el compuesto del título se

sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 25. Rendimiento 89%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.28 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.74 (1H, dd, $J = 7.5, 15.0$ Hz), 3.26 (1H, dd, $J = 8.7, 15.0$ Hz), 4.85-4.97 (1H, m), 6.52 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 226]

5-Bromo-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 219, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento 92%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.15 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 4.56 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.56 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 227]

5-Bromo-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 220, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento 92%. Punto de fusión: 95-96°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.31 (6H, s), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.19 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.97 (2H, s), 4.56 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 228]

3-Fenil-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-2(3H)-ona

Usando 2,3,5-trimetilfenol y ácido hidroxifenilacético, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 2. Rendimiento 37%. Punto de fusión: 129-130°C (acetato de etilo-hexano).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.92 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.80 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.16-7.20 (2H, m), 7.27-7.40 (3H, m).

[Ejemplo de Referencia 229]

3-(4-bromofenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-2(3H)-ona

Usando 2,3,5-trimetilfenol y ácido hidroxifenil(4-bromofenil)acético, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 2. Rendimiento 43%. Punto de fusión: 168-169°C (acetato de etilo-hexano).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.93 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.76 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.06 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 230]

3-(4-isopropilfenil)-4,7-dimetil-1-benzofuran-2(3H)-ona

Usando ácido hidroxifenil(4-isopropilfenil)acético y 2,5-dimetilfenol sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 2. Rendimiento 20%. Punto de fusión: 107-109°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.97 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.89 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 4.77 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.05-7.13 (3H, m), 7.19 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 231]

2-(2-hidroxi-1-(fenil)etil)-3,5,6-trimetilfenol

Usando 3-fenil-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-2(3H)-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 228, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 8. Rendimiento 82%. Punto de fusión: 103-104°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.15 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 4.26 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.47 (1H, dd, $J = 5.1, 10.8$ Hz), 4.53 (1H, br), 6.60 (1H, s), 7.20-7.35 (5H, m), 8.00 (1H, br), 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 232]

2-(2-hidroxi-1-(4-bromofenil)etil)-3,5,6-trimetilfenol

Usando 3-(4-bromofenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-2(3H)-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 229, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 8. Rendimiento 93%. Punto de fusión: 114-115°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.13 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.23 (3H, s), 4.20-4.30 (1H, m), 4.40-4.52 (2H, m), 6.60 (1H, s), 7.13 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.72 (1H, s), 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 233]

2-(2-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)etil)-3,6-dimetilfenol

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,7-dimetil-1-benzofuran-2(3H)-ona sintetizado en el Ejemplo de Referencia 230, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 8. Rendimiento 88%. Punto de fusión: 88-89°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.21 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.25 (1H, br s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.20-4.30 (1H, m), 4.32-4.52 (2H, m), 6.65 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.17 (4H, s), 8.18 (1H, br s).

[Ejemplo de Referencia 234]

3-Bromo-6-(2-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)etil)-2,4,5-trimetilfenol

A una mezcla de ácido hidroxi(4-isopropilfenil)acético (10.0 g, 46.5 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y 3-bromo-2,4,5-trimetilfenol sintetizado en el Ejemplo de Referencia 68 (8.2 g, 42.2 mmol) se agregó ácido sulfúrico al 70% (10 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 115°C durante 4 horas. La mezcla se agregó a agua, la cual se extrajo con éter de diisopropilo. El extracto se lavó con agua y una solución de carbonato ácido de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida para obtener el residuo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:8) para obtener 6-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,5,7-trimetil-1-benzofuran-2(3H)-ona. A una solución del compuesto en THF

(80 mL) se agregó hidruro de aluminio litio (2.40 g, 63.3 mmol) a 0°C, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 hora. El agua se agregó a la solución de reacción, y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó a partir de hexano-acetato de etilo para obtener 15.5 g (rendimiento 97%) del compuesto del título. Punto de fusión: 96-97°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.19 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.24 (1H, dt, J = 11.4, 2.7 Hz), 4.42 (1H, ddd, J = 11.4, 5.4, 2.7 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 5.4, 2.7 Hz), 4.93 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.27 (1H, br s).

[Ejemplo de Referencia 235]

4,6,7-trimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 2-(2-hidroxi-1-(fenil)etil)-3,5,6-trimetilfenol obtenido en el Ejemplo de Referencia 231, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 13. Rendimiento 95%. Punto de fusión: 72-73°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.88 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.23 (3H, s), 4.43 (1H, dd, J = 5.1, 9.0 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 5.1, 9.0 Hz), 4.86 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.49 (1H, s), 7.13-7.31 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 236]

3-(4-bromofenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 2-(2-hidroxi-1-(4-bromofenil)etil)-3,5,6-

trimetilfenol obtenido en el Ejemplo de Referencia 232, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 13. Rendimiento 95%. Punto de fusión: 72-73°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.88 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.23 (3H, s), 4.36 (1H, dd, J = 5.1, 9.0 Hz), 4.50 (1H, dd, J = 5.1, 9.0 Hz), 4.83 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.49 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.7 Hz).

[Ejemplo de Referencia 237]

3-(4-isopropilfenil)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 2-(2-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)etil)-3,6-dimetilfenol sintetizado en el Ejemplo de Referencia 233, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 13. Rendimiento 85%. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.92 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 7.0 Hz), 4.35-4.53 (2H, m), 4.75-4.90 (1H, m), 6.47 (1H, s), 6.55 (1H, s), 7.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[Ejemplo de Referencia 238]

6-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,5,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-bromo-6-(2-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)etil)-2,4,5-trimetilfenol sintetizado en el Ejemplo de Referencia 234, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 13. Rendimiento 57%. Punto de fusión: 56-57°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.95 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.42 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 9.0, 4.2$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 239]

5-bromo-4,6,7-trimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 4,6,7-trimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 235, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento 79%. Punto de fusión: 107-108°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.03 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.39 (3H, s), 4.41 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.59 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.84 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.08-7.13 (2H, m), 7.18-7.34 (3H, m).

[Ejemplo de Referencia 240]

5-bromo-4,6,7-trimetil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 4,6,7-trimetil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 206, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento 96%. Punto de fusión: 108-109°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.03 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.38 (3H, s), 4.38 (1H, dd, $J = 4.8, 8.4$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J = 4.8, 8.4$ Hz), 4.82 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

1680
✓ 685

[Ejemplo de Referencia 241]

5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 237, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento 77%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.99 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 4.43 (1H, dd, $J = 8.2, 4.8$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 4.85 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.19 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 242]

5-metil-2-(5-bromo-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)piridina

Usando 5-metil-2-(4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)piridina obtenida en el Ejemplo de Referencia 207, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento 84%. Punto de fusión: 105-106°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.06 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.63 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.76 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.87 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.37 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 243]

3-(Bifenil-4-il)-5-bromo-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-

benzofurano

Una solución mezclada de 3-(4-bromofenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenida en el Ejemplo de Referencia 236 (1.0 g, 3.15 mmol), ácido fenilborónico (500 mg, 4.10 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (73 mg, 0.063 mmol) en solución acuosa de carbonato de sodio 2 N (4 mL)-etanol (4 mL)-tolueno (15 mL) se hizo reaccionar bajo una atmósfera de argón a 80°C durante 5 horas. El agua se agregó a la solución de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener el residuo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4) para obtener (3-bifenil-4-il)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano 750 mg (rendimiento 76%). Usando este compuesto, 873 mg del compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento 93%. Punto de fusión: 153-154°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2.08 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.40 (3H, s), 4.46 (1H, dd, J = 5.0, 9.0 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 5.0, 9.0 Hz), 4.88 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.15-7.60 (9H, m).

[Ejemplo de Referencia 244]

2-Bromo-4-(4-isopropilbencil)-5-metoxi-1,3-dimetilbenceno

A una solución de 2-(4-isopropilbencil)-1-metoxi-3,5-dimetilbenceno obtenida en el Ejemplo de Referencia 213 (3.45 g, 12.9 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se agregó N-bromosuccinimida (2.29 g, 12.9 mmol) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El agua se

agregó a la solución de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo, y luego la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida. Acetato de etilo-hexano (1:9) se agregó al residuo, y los cristales precipitados se filtraron, y el filtrado se concentró para obtener 4.50 g (el rendimiento es cuantitativo) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.34 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.06 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 245]

3-(3-Formilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofurano

A una solución de 3-(3-bromofenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenida en el Ejemplo de Referencia 203 (1.77 g, 5.57 mmol) en THF (20 mL) se agregó gota a gota *n*-butillitio (solución de hexano 1.6 M, 4.18 mL, 6.68 mmol) bajo una atmósfera de argón a -78°C , y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se agregó gota a gota DMF (0.86 mL, 11.14 mmol) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y luego se entibió a temperatura ambiente. El agua se agregó a la solución de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo, y luego la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida para dar 1.48 g (rendimiento es cuantitativo) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.88 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s),

4.42 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.63 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.88 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.50 (1H, s), 7.39-7.49 (2H, m), 7.67-7.69 (1H, m), 7.73-7.76 (1H, m), 9.98 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 246]

3-(4-Formilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-(4-bromofenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 236, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 245. Rendimiento 73%. Punto de fusión: 87-88°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.88 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 4.43 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.62 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.88 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.51 (1H, s), 7.32 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.98 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 247]

3-(3-(1,3-(Dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Una solución de 3-(3-formilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofurano obtenida en el Ejemplo de Referencia 245 (1.48 g, 5.57 mmol), etilen glicol (0.62 mL, 11.14 mmol) y monohidrato del ácido p-toluensulfónico (50 mg) en tolueno (20 mL) se calentó bajo reflujo usando un aparato Dean-Starks durante 16 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener 1.52 g (rendimiento 88%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.87 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.98-4.13 (4H, m), 4.39 (1H, dd, $J = 5.4, 9.0$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 5.4, 9.0$ Hz), 4.85 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.75 (1H, s), 6.47 (1H, s), 7.08-7.12 (1H, m), 7.25-7.35 (3H, m).

[Ejemplo de Referencia 248]

3-(4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-(4-formilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 246, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 247. Rendimiento 73%. Punto de fusión: 107-108°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.87 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.97-4.16 (4H, m), 4.39 (1H, dd, $J = 4.5, 8.4$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 4.5, 8.4$ Hz), 4.85 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 5.77 (1H, s), 6.48 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 249]

5-Bromo-3-(3-(1,3-(dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-(3-(1,3-(dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 247, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento 73%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.02 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.39 (3H, s),

4.00-4.16 (4H, m), 4.39 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.62 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.84 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.76 (1H, s), 7.05-7.09 (1H, m), 7.26-7.38 (3H, m).

[Ejemplo de Referencia 250]

5-Bromo-3-(4-(1,3-(dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-(4-(1,3-(dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 248, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento: cuantitativo. Punto de fusión: 146-147°C (metanol).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2.01 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.39 (3H, s), 4.00-4.15 (4H, m), 4.38 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.60 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.83 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.77 (1H, s), 7.13 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 251]

5-Bromo-3-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 205, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento 96%. Punto de fusión: 102-103°C (metanol).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.07 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.87 (3H, s), 4.33 (1H, dd, $J = 3.3, 9.0$ Hz), 4.82 (1H, t, $J = 9.0$

Hz), 4.90 (1H, dd, $J = 3.3, 9.0$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.74 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 252]

3-(4-Isopropilfenil)-4-metil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-5-ol

Usando acetato de 3-(4-isopropilfenil)-4-metil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-5-il sintetizado en el Ejemplo de Referencia 209, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 175. Rendimiento 91%. Punto de fusión: 94-96°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.04 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.52-4.74 (3H, m), 4.92-5.08 (1H, m), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.35-7.53 (2H, m), 7.91-8.12 (2H, m).

[Ejemplo de Referencia 253]

Trifluorometansulfonato de 3-(4-Isopropilfenil)-4-metil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-5-il

A una solución de 3-(4-isopropilfenil)-4-metil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-5-ol obtenida en el Ejemplo de Referencia 252 (2.60 g, 8.17 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2.0 g, 16.3 mmol) en piridina (30 mL) se agregó trifluorometansulfonato anhidro (1.51 mL, 9.00 mmol) a temperatura ambiente a 0°C, y la mezcla se agitó a 50°C durante 8 horas. El agua se agregó a la solución de reacción para separar la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico 1 N y una solución de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y luego

se concentró bajo presión reducida para obtener 2.8 g (rendimiento 76%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.16 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 4.62-4.80 (2H, m), 5.10 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.45-7.64 (2H, m), 7.96-8.05 (2H, m).

[Ejemplo de Referencia 254]

3-(4-Isopropilfenil)-4-metil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furano

A una solución de trifluorometansulfonato de 3-(4-isopropilfenil)-4-metil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-5-il obtenida en el Ejemplo de Referencia 253 (2.23 g, 4.96 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (210 mg, 0.30 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (310 mg, 0.750 mmol) y tributilamina (5 mL, 21 mmol) en tolueno (15 mL) se agregó ácido fórmico (0.5 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 90°C durante 16 horas. El agua se agregó a la solución de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y una salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló completamente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:20) para obtener 270 mg (rendimiento 18%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.11 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.64 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.72 (1H, dd, $J = 9.3, 5.1$ Hz), 5.06 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (1H, s), 7.39-7.48 (2H, m), 7.70-7.76 (1H, m), 7.94-8.02 (1H, m).

[Ejemplo de Referencia 255]

5-Bromo-3-(4-isopropilfenil)-4-metil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furano

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4-metil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furano obtenido en el Ejemplo de Referencia 254, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento 88%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.64 (1H, dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz), 4.75 (1H, dd, $J = 9.6, 4.5$ Hz), 5.05 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.40-7.62 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 256]

7-Bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,5,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,5,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 209, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento 95%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.90 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.48 (1H, dd, $J = 8.4, 4.5$ Hz), 4.63 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.90 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 257]

5-Bromo-3-(4-isopropilfenil)-4-metil-2,3,6,7,8,9-hexahidronafto[1,2-b]furano

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4-metil-2,3,6,7,8,9-hexahidronafto[1,2-b]furano obtenido en el Ejemplo de Referencia 210, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento 85%. Punto de fusión: 108-109°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.68-1.90 (4H, m), 2.03 (3H, s), 2.60-2.89 (4H, m), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.42 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.83 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo de Referencia 258]

5-Bromo-3-(4-isopropilfenil)-4-metil-3,6,7,8-tetrahidro-2H-inden[4,5-b]furano

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4-metil-3,6,7,8-tetrahidro-2H-inden[4,5-b]furano obtenido en el Ejemplo de Referencia 211, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento 84%. Punto de fusión: 127-128°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.01 (3H, s), 2.13 (2H, quinteto, J = 7.5 Hz), 2.80-3.03 (5H, m), 4.45 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 4.53 (1H, dd, J = 9.0, 4.8 Hz), 4.86 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo de Referencia 259]

5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-

1660
1695

benzotiofeno

A una mezcla de 3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotiofeno sintetizado en el Ejemplo de Referencia 212 (4.45 g, 15.8 mmol) y polvo de fierro (59 mg, 1.05 mmol) en diclorometano (20 mL) se agregó bromo (0.81 mL, 15.8 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El agua se vació dentro de la mezcla de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:10) para obtener 4.6 g (rendimiento 80%) del compuesto del título. Punto de fusión: 98-100°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.12 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.15 (1H, dd, $J = 11.1, 1.8$ Hz), 3.93 (1H, dd, $J = 11.1, 8.7$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 260]

4,6,7-Trimetil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando ácido (2,3,5-trimetilfenoxi)acético obtenido en el Ejemplo de Referencia 158, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 41. Rendimiento 75%. Punto de fusión: 92-93°C (hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.53 (3H, s),

4.58 (2H, s), 6.64 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 261]

trifluorometansulfonato de 5-Bromo-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3-il

Usando 4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 260, 5-bromo-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3(2H)-ona se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento 86%. A una solución de este compuesto (1.0 g, 5.7 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó gota a gota diisopropiletilamina (1.14 mL, 6.53 mmol) bajo una atmósfera de argón a -30°C. A la solución de reacción se agregó gota a gota anhídrido trifluorometansulfónico (0.96 mL, 5.70 mmol), y la mezcla se entibió a temperatura ambiente, y luego se agitó durante 16 horas. El agua se agregó a la solución de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4) para sintetizar 1.38 g (rendimiento 63%) del compuesto del título. Punto de fusión: 54-55°C (hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2.46 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.64 (3H, s), 7.77 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 262]

5-Bromo-3-(4-etilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofurano

Una solución mezclada de trifluorometansulfonato 5-bromo-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3-il obtenida en el Ejemplo de

Referencia 261 (1.35 g, 3.49 mmol), ácido 4-etilfenil borónico (523 mg, 3.49 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (81 mg, 0.07 mmol) en una solución de carbonato de sodio acuosa 2 N (4 mL) - etanol (4 mL) - tolueno (15 mL) se hizo reaccionar bajo una atmósfera de argón a 80°C durante 5 horas. El agua se agregó a la solución de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano) para obtener 1.10 g (rendimiento 92%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J \approx 7.5$ Hz), 2.30 (3H, s), 2.52 (6H, s), 2.72 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.48 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 263]

N-bencil-7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 221, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 84%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.28 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.80-2.90 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.40-3.55 (1H, m), 3.85-3.95 (4H, m), 4.17 (1H, dd, $J = 3.3, 8.7$ Hz), 4.53 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.07 (4H, s), 7.25-7.38 (5H, m) 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 264]

N-bencil-3-etil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-3-etil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 222, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 76%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.50-1.66 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 2.88 (1H, br), 3.26-3.37 (1H, m), 3.87-4.00 (4H, m), 4.34 (1H, dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz), 4.46 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.06 (4H, s), 7.25-7.38 (5H, s).

[Ejemplo de Referencia 265]

N-bencil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-3-propil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-3-propil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 223, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 85%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.27-1.42 (2H, m), 1.50-1.63 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 2.89 (1H, br), 3.30-3.39 (1H, m), 3.93 (2H, s), 4.34 (1H, dd, $J = 3.3, 9.0$ Hz), 4.45 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.08 (4H, s), 7.09 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.16-7.40 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 266]

N-bencil-3-isopropil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-3-isopropil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 224, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 73%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.73 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.99 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.01-2.10 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 2.90 (1H, br), 3.30-3.35 (1H, m), 3.81-4.01 (4H, m), 4.34 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.47 (1H, dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz), 7.06 (4H, s), 7.24-7.36 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 267]

N-Bencil-3-(4-isopropilbencil)-4-metoxi-2,6-dimetilanilina

Usando 5-bromo-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 244, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento: cuantitativo. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.02 (2H, s), 6.63 (1H, s), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24-7.37 (5H, m), 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 268]

N-Bencil-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 4-bromo-2-(4-isopropilbencil)-1-metoxi-3,5-

dimetilbenceno obtenido en el Ejemplo de Referencia 225, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 70%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.45 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 7.5, 15.0$ Hz), 3.21 (1H, dd, $J = 8.7, 15.0$ Hz), 3.95 (2H, s), 4.85-4.97 (1H, m), 6.45 (1H, s), 7.25-7.41 (5H, m), 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 269]

N-bencil-7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 190, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 93%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.83 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.11 (1H, br s), 3.98 (2H, s), 4.23 (2H, s), 7.05 (4H, s), 7.24-7.41 (6H, m).

[Ejemplo de Referencia 270]

N-bencil-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 226, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 89%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.10 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 3.96 (2H, s), 4.53 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.49 (1H,

s), 7.24-7.40 (5H, m), 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 271]

N-Bencil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 227, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 84%. Punto de fusión: 115-116°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.15 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.84 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.14 (2H, t, J = 8.7 Hz), 3.92 (2H, s), 3.94 (2H, s), 4.53 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.07 (4H, s), 7.24-7.40 (5H, m), 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 272]

5-(Bencilamino)-7-(4-isopropilbencil)-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

A una solución de ácido 2-(2-(4-isopropilbencil)-3,5-dimetilfenoxi)-2-metilpropanóico obtenida en el Ejemplo de Referencia 156 (5.55 g, 16.3 mmol) en THF (50 mL) se agregó gota a gota cloruro de oxalilo (2.13 mL, 24.5 mmol) con enfriamiento en hielo. La mezcla se agitó durante 20 minutos, y DMF (3 gotas) se agregó a esto, y la mezcla se agitó con enfriamiento en hielo durante 30 minutos, y luego, se entibió a temperatura ambiente. El solvente se removió por concentración bajo presión reducida, y a una solución del residuo en diclorometano (50 mL) se agregó cloruro de aluminio (3.26 g, 24.5 mmol) a -78°C, y la mezcla se entibió lentamente a temperatura ambiente. El

hielo se agregó a la solución de reacción para separar la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4) para obtener 3.35 g (rendimiento 64%) de 7-(4-isopropilbencil)-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona como producto crudo. A una solución de este compuesto (3.35 g, 10.4 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se agregó N-bromosuccinimida (1.85 g, 10.4 mmol) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se entibió a temperatura ambiente, a la cual se agregó agua, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:19) para obtener 2.76 g (rendimiento 66%) de 5-bromo-7-(4-isopropilbencil)-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona como producto crudo. El compuesto (2.76 g, 6.89 mmol), acetato de paladio (31 mg, 0.14 mmol) y BINAP (257 mg, 0.41 mmol) se mezclaron a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó bajo una corriente de argón durante 15 minutos. A la solución de reacción se agregó tert-butoxido de sodio (926 mg, 9.63 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó bajo una corriente de argón a 110°C durante 16 horas. El agua se agregó a la solución de reacción, la cual se extrajo con

acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:9) para obtener 675 mg (rendimiento 23%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.57 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.03 (1H, br s), 3.93 (2H, s), 4.04 (2H, s), 7.10 (4H, s), 7.26-7.47 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 273]

N-Bencil-3-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-3-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 251, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 24. Rendimiento 98%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.90 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.00 (1H, br s), 3.87 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.30 (1H, dd, $J = 3.3, 8.4$ Hz), 4.78 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 4.85 (1H, dd, $J = 3.3, 8.4$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.73 (1H, s), 7.26-7.40 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 274]

N-Bencil-3-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-3-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-

trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 249, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 90%. Punto de fusión: 97-99°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.85 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.83 (1H, br s), 3.90 (2H, s), 4.00-4.16 (4H, m), 4.37 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.59 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.82 (1H, t, J = 9.0 Hz), 5.76 (1H, s), 7.06-7.10 (1H, m), 7.23-7.36 (8H, m).

[Ejemplo de Referencia 275]

N-Bencil-3-(3-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 3-(3-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 204, 5-bromo-3-(3-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Usando este compuesto, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 76%. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.88 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.90 (1H, br), 3.77 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.38 (1H, dd, J = 4.8, 8.7 Hz), 4.53 (1H, dd, J = 4.8, 8.7 Hz), 4.81 (1H, t, J = 8.7 Hz), 6.70-6.77 (3H, m), 7.17-7.38 (6H, m).

[Ejemplo de Referencia 276]

N-bencil-4,6,7-trimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-4,6,7-trimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 239, el

1670
1705

compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 91%. Punto de fusión: 107-108°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.86 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.93 (1H, br s), 3.91 (2H, s), 4.38 (1H, dd, J = 4.5, 9.0 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 4.5, 9.0 Hz), 4.83 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.09-7.34 (10H, m).

[Ejemplo de Referencia 277]

5-bencil-4,6,7-trimetil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-4,6,7-trimetil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 240, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 88%. Punto de fusión: 99-100°C (hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.87 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.91 (1H, br s), 3.90 (2H, s), 4.35 (1H, dd, J = 4.5, 9.0 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 4.5, 9.0 Hz), 4.81 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.23-7.40 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 278]

N-bencil-4,6,7-trimetil-3-(5-metilpiridín-2-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-metil-2-(5-bromo-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)piridina obtenida en el Ejemplo de Referencia 242, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 79%. Punto de fusión: 104-105°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.90 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.92 (1H, br s), 3.91 (2H, s), 4.52 (1H, dd, $J = 4.5, 8.4$ Hz), 4.73 (1H, dd, $J = 4.5, 8.4$ Hz), 4.85 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.25-7.37 (6H, m), 8.36 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 279]

N-bencil-3-(bifenil-4-il)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-3-(bifenil-4-il)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 243, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 85%. Punto de fusión: 77-78°C (hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.90 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.94 (1H, br s), 3.92 (2H, s), 4.42 (1H, dd, $J = 4.4, 8.8$ Hz), 4.59 (1H, dd, $J = 4.4, 8.8$ Hz), 4.85 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.25-7.64 (12H, m).

[Ejemplo de Referencia 280]

N-Bencil-3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 193, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento: cuantitativo. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.97 (1H, septeto, $J =$

6.9 Hz), 3.13 (1H, br s), 3.99 (2H, s), 7.25-7.44 (10H, m).

[Ejemplo de Referencia 281]

N-Bencil-3-(4-etilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-3-(4-etilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 262, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 93%. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.17 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.71 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.13 (1H, br s), 3.99 (2H, s), 7.20-7.47 (10H, m).

[Ejemplo de Referencia 282]

N-bencil-3-(4-isobutilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3-il trifluorometansulfonato obtenido en el Ejemplo de Referencia 261 y ácido (4-isobutilfenil)borónico, 5-bromo-3-(4-isobutilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofurano se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 262. Usando este compuesto, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 74%. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.94 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.91 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 2.16 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.53 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.12 (1H, br), 3.99 (2H, s), 7.15-7.47 (10H, m).

[Ejemplo de Referencia 283]

N-bencil-3-(4-ciclohexilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-amina

Usando trifluorometansulfonato de 5-bromo-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3-il obtenido en el Ejemplo de Referencia 261 y ácido (4-ciclohexilfenil)borónico, 5-bromo-3-(4-ciclohexilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofurano se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 262. Usando este compuesto, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 61%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.26-1.52 (4H, m), 1.73-2.00 (6H, m), 2.17 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.50-2.60 (1H, m), 3.15 (1H, br), 3.99 (2H, s), 7.20-7.48 (10H, m).

[Ejemplo de Referencia 284]

N-Bencil-3-(4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-3-(4-(1,3-(dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 250, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 88%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.85 (3H, s), 1.20 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.89 (2H, s), 3.98-4.17 (4H, m), 4.35 (1H, dd, $J = 4.4, 9.0$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 4.4, 9.0$ Hz), 4.82 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.77 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.25-7.41 (7H, m). 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 285]

N-Bencil-3-(4-isopropilfenil)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-

benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano sintetizado en el Ejemplo de Referencia 241, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 96%. Punto de fusión: 82-83°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.90 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.67-3.02 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.38 (1H, dd, $J = 8.4, 4.5$ Hz), 4.49 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.75-4.83 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.19-7.39 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 286]

N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-4,5,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-amina

Usando 6-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,5,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano sintetizado en el Ejemplo de Referencia 238, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 76%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.91 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.05 (2H, s), 4.38 (1H, dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.79 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.21-7.42 (5H, m), 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 287]

N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-4,5,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-amina

Usando 7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,5,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano sintetizado en el Ejemplo de Referencia 256, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 81%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.89 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.23-4.52 (4H, m), 4.75 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.19-7.39 (5H, m), 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 288]

N-Bencil-3-(4-isopropilfenil)-4-metil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-5-amina

Usando 5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4-metil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furano sintetizado en el Ejemplo de Referencia 255, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 53%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.95 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.25 (1H, br s), 4.14 (2H, s), 4.60 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.70 (1H, dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz), 5.02 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.20-7.57 (7H, m), 7.98-8.04 (1H, m), 8.13-8.18 (1H, m).

[Ejemplo de Referencia 289]

N-Bencil-3-(4-isopropilfenil)-4-metil-2,3,6,7,8,9-hexahidronafto[1,2-b]furan-5-amina

Usando 5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4-metil-

2,3,6,7,8,9-hexahidronafto[1,2-b]furano sintetizado en el Ejemplo de Referencia 257, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 84%. Punto de fusión: 98-99°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.72-1.87 (4H, m), 1.91 (3H, s), 2.60-2.78 (4H, m), 2.87 (1H, septeto, J= 6.9 Hz), 3.92 (2H, s), 4.41 (1H, dd, J = 8.7, 5.1 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 9.3, 5.1 Hz), 4.82 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 290]

N-Bencil-3-(4-isopropilfenil)-4-metil-3,6,7,8-tetrahidro-2H-inden[4,5-b]furan-5-amina

Usando 5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4-metil-3,6,7,8-tetrahidro-2H-inden[4,5-b]furano sintetizado en el Ejemplo de Referencia 258, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 76%. Punto de fusión: 95-96°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.87 (3H, s), 2.10 (2H, quinteto, J = 7.5 Hz), 2.76-2.93 (6H, m), 4.05 (2H, s), 4.41 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 4.50 (1H, dd, J = 9.0, 4.8 Hz), 4.83 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.20-7.37 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 291]

3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotiofeno-5-amina

A una solución de 5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-

dimetil-2,3-dihidro-1-benzotiofeno obtenida en el Ejemplo de Referencia 259 (870 mg, 2.41 mmol) e imina de benzofenona (0.76 mL, 2.89 mmol) en tolueno (15 mL) se agregaron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (22 mg, 0.024 mmol) y BINAP (45 mg, 0.072 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón durante 15 minutos. A la solución de reacción se agregó tert-butoxido de sodio (324 mg, 3.37 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó bajo reflujo bajo una corriente de argón durante 16 horas. El agua se agregó a la solución de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló completamente bajo presión reducida para obtener el producto crudo de N-(difenilmetilen)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotien-5-amina. Este compuesto se disolvió en THF (10 mL), al cual ácido clorhídrico 1 N (2 mL) se le agregó, y la mezcla luego se calentó bajo reflujo durante 30 minutos. El solvente se concentró bajo presión reducida para obtener el residuo, el cual se neutralizó con solución de hidróxido de sodio acuosa 1 N. El producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:10) para obtener 521 mg (rendimiento 73%) del compuesto del título. Punto de fusión: 121-122°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.88 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.11 (1H, dd, J = 11.1, 1.8 Hz), 3.42 (2H, br s), 3.89 (1H, dd, J = 11.1, 8.7

Hz), 4.64 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.90 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 292]

7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenido en el Ejemplo de Referencia 263, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 84%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.19 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.27 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.02 (3H, br s), 2.15 (3H, br s), 2.80-2.90 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.29 (2H, br s), 3.44 (1H, br s), 3.95 (2H, m), 4.15 (1H, br s), 4.74 (1H, br s), 7.06 (4H, s).

[Ejemplo de Referencia 293]

3-etil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-3-etil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 264, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 93%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.50-1.61 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.83 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.23-3.31 (3H, m), 3.94 (2H, s), 4.32 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 4.40 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.05 (4H, s).

[Ejemplo de Referencia 294]

7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-3-propil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-3-propil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 265, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 85%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.30-1.43 (2H, m), 1.50-1.63 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.83 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.30-3.39 (3H, m), 3.94 (2H, s), 4.31 (1H, dd, $J = 3.3, 8.7$ Hz), 4.39 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.06 (4H, s).

[Ejemplo de Referencia 295]

3-isopropil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-3-isopropil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 266, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 74%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.72 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.99 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.19 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.01 (3H, s), 2.01-2.08 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.82 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.23-3.35 (3H, m), 3.88 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.99 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.29 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.44 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Hz), 7.04 (4H, s).

1680
1715

[Ejemplo de Referencia 296]

7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 269, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 87%. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.19 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.16 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.82 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.46 (2H, br s), 4.24 (2H, s), 7.06 (4H, s), 7.24 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 297]

4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 270, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 86%. Punto de fusión: 85-86°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2.11 (3H, s), 2.15 (3H, s), 3.10 (2H, t, J = 8.7 Hz), 3.27 (2H, br s), 4.48 (2H, t, J = 8.7 Hz), 6.44 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 298]

7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 271, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 92%. Punto de fusión: 114-115°C (acetato de

etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.19 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.03 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.83 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.14 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 3.20 (2H, br), 3.95 (2H, s), 4.48 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.06 (4H, s).

[Ejemplo de Referencia 299]

5-amino-(4-isopropilbencil)-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

Usando 5-(bencilamino)-7-(4-isopropilbencil)-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 272, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 99%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.43 (6H, s), 2.14 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.42 (2H, br s), 4.04 (2H, s), 7.08 (4H, s).

[Ejemplo de Referencia 300]

(3-(4-Isopropilbencil)-4-metoxi-2,6-dimetilfenil) amina

Usando N-bencil-3-(4-isopropilbencil)-4-metoxi-2,6-dimetilanilina obtenida en el Ejemplo de Referencia 267, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 86%. Punto de fusión: 91-92°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.06 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.83 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.26 (2H, br s), 3.73 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.61 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 301]

3-(3-(1,3-(Dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-3-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 274, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 81%. Punto de fusión: 138-139°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.81 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.26 (2H, br s), 4.00-4.16 (4H, m), 4.32 (1H, dd, $J = 4.8$, 9.0 Hz), 4.59 (1H, dd, $J = 4.8$, 9.0 Hz), 4.77 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.75 (1H, s), 7.08-7.12 (1H, m), 7.26-7.36 (3H, m).

[Ejemplo de Referencia 302].

3-(3-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-3-(3-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 275, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento: cuantitativo. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.84 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.26 (2H, br s), 3.75 (3H, s), 4.33 (1H, dd, $J = 4.8$, 8.7 Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 4.8$, 8.7 Hz), 4.76 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.67-6.75 (3H, m), 7.18 (1H, t, $J = 7.8$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 303]

3-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-

benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-3-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 273, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 87%. Punto de fusión: 120-121°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.88 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.29 (2H, br s), 3.88 (3H, s), 4.27 (1H, dd, J = 3.3, 8.7 Hz), 4.73 (1H, t, J = 8.7 Hz), 4.86 (1H, dd, J = 3.3, 8.7 Hz), 6.65 (2H, s), 6.73 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 304]

2,4,6-Trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 268, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 71%. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.09 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.71 (1H, dd, J = 7.5, 15.0 Hz), 3.18-3.27 (3H, m), 4.80-4.91 (1H, m), 6.42 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 305]

3-(4-Isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 280, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 80%. Materia

aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.08 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.97 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.49 (2H, br s), 7.27 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.42 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 306]

4,6,7-Trimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-4,6,7-trimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 276, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 72%. Punto de fusión: 94-95°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.82 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.21 (3H, s), 3.26 (2H, br s), 4.33 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.77 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.11-7.29 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 307]

4,6,7-Trimetil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-4,6,7-trimetil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 277, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 91%. Punto de fusión: 121-122°C (hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.83 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.26 (2H, s), 4.31 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.76 (1H, t, J

= 9.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo de Referencia 308]

4,6,7-Trimetil-3-(5-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-4,6,7-trimetil-3-(5-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 278, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 85%. Punto de fusión: 125-127°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.87 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.27 (2H, br s), 4.48 (1H, dd, J = 3.9, 9.0 Hz), 4.73 (1H, dd, J = 3.9, 9.0 Hz), 4.81 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 1.8, 7.8 Hz), 8.36 (1H, d, J = 1.8 Hz).

[Ejemplo de Referencia 309]

3-(Bifenil-4-il)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-3-(bifenil-4-il)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 279, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 89%. Punto de fusión: 149-150°C (hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.88 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.29 (2H, br s), 4.38 (1H, dd, J = 4.4, 8.8 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 4.4, 8.8 Hz), 4.81 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.28-7.59 (7H, m).

[Ejemplo de Referencia 310]

3-(4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-3-(4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 284, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 87%. Punto de fusión: 125-136°C (hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.81 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.26 (2H, br s), 3.97-4.17 (4H, m), 4.30 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.57 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.77 (1H, t, J = 9.0 Hz), 5.77 (1H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[Ejemplo de Referencia 311]

3-(4-Etilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-3-(4-etilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 281, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 85%. Punto de fusión: 68-69°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.07 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.72 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.48 (2H, br s), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.42 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 312]

3-(4-Isobutilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-3-(4-isobutilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 282,

el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 88%. Materia aceitosa.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.94 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 2.05 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.53 (2H, d, 6.9 Hz), 3.48 (2H, br s), 7.18 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.43 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 313]

3-(4-ciclohexilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-
amina

Usando N-bencil-3-(4-ciclohexilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 283, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 79%. Punto de fusión: 139-140°C (hexano).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.50 (4H, m), 1.74-1.92 (6H, m), 1.95 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.50-2.60 (1H, m), 3.48 (2H, br s), 7.24 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.41 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 314]

3-(4-etilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-
amina

Usando 3-(4-etilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 311, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 144. Rendimiento 80%. Punto de fusión: 88-89°C (hexano).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.84 (3H, s), 2.12

(3H, s), 2.21 (3H, s), 2.61 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.27 (2H, br s), 4.53 (1H, dd, $J = 4.8, 8.4$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 4.8, 8.4$ Hz), 4.76 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 315]

3-(4-isopropilfenil)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina sintetizado en el Ejemplo de Referencia 285, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 92%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.79 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.73 (2H, br s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.36 (1H, dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz), 4.49 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.77 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.40 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 316]

3-(4-isopropilfenil)-4-5,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-amina

Usando N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-4-5,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-amina sintetizado en el Ejemplo de Referencia 286, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 83%. Punto de fusión: 88-89°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.91 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.59

(2H, br s), 4.36 (1H, dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 9.0, 4.2$ Hz), 4.77 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 317]

3-(4-isopropilfenil)-4,5,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-amina

Usando N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-4,5,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-amina sintetizado en el Ejemplo de Referencia 287, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 80%. Punto de fusión: 122-123°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.88 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.40 (2H, br s), 4.42 (1H, dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 9.3, 4.5$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 318]

3-(4-isopropilfenil)-4-metil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-5-amina

Usando N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-4-metil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-5-amina sintetizado en el Ejemplo de Referencia 288, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 83%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.01 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.54 (2H, br s), 4.47-4.58 (2H, m), 4.90-5.03 (1H, m), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30-7.50 (2H, m), 7.74-7.85 (1H, m), 7.89-8.05

1690
1725

(1H, m).

[Ejemplo de Referencia 319]

3-(4-isopropilfenil)-4-metil-2,3,6,7,8,9-hexahidronafto[1,2-b]furan-5-amina

Usando N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-4-metil-2,3,6,7,8,9-hexahidronafto[1,2-b]furan-5-amina sintetizado en el Ejemplo de Referencia 289, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 76%. Punto de fusión: 106-107°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.59-1.92 (7H, m), 2.49 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.67 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.20 (2H, br s), 4.36 (1H, dd, J = 8.7, 5.1 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.77 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo de Referencia 320]

3-(4-isopropilfenil)-4-metil-3,6,7,8-tetrahidro-2H-inden[4,5-b]furan-5-amina

Usando N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-4-metil-3,6,7,8-tetrahidro-2H-inden[4,5-b]furan-5-amina sintetizado en el Ejemplo de Referencia 290, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 91%. Punto de fusión: 112-113°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.83 (3H, s), 2.10-2.25 (2H, m), 2.68-2.98 (5H, m), 3.22 (2H, br s), 4.38 (1H, dd, J = 8.4, 4.5 Hz), 4.49 (1H, dd, J = 8.7, 4.5 Hz),

4.79 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 321]

3-(5-amino-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)propanoato de etilo

A una suspensión de hidruro de sodio (una dispersión de parafina líquida al 60%, 430 mg, 10.8 mmol) en DMF (50 mL) se le agregó trietil fosfonoacetato (2.19 g, 9.78 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la solución de reacción se agregó formamida de (7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il) obtenida en el Ejemplo 60 (3.0 g, 8.89 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El agua se agregó a la solución de reacción, y el producto se extrajo con diisopropil eter. El extracto combinado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo del (2E)-3-(5-(formilamino)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-2-propenoato de etilo aceitoso. Una mezcla del compuesto con carbono sobre paladio al 10% (50% acuoso, 300 mg) y formiato de amonio (1.26 g, 20 mmol) en etanol (50 mL), se calentó bajo reflujo durante 2 horas. El material sólido se removió y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El agua y acetato de etilo se agregaron al residuo para separar la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró bajo presión reducida. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida para obtener el producto

crudo del 3-(5-(formilamino)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)propanoato de etilo. Una mezcla del compuesto con ácido clorhídrico concentrado - (10 mL) - etanol (30 mL), se calentó bajo reflujo durante 1.5 horas. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida y el residuo obtenido se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio acuosa 12 N. El producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4) para obtener 1.55 g (rendimiento 46%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.84 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.53 (2H, dd, $J = 9.6, 6.0$ Hz), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 2.99 (2H, dd, $J = 9.3, 7.2$ Hz), 3.26 (2H, br s), 4.14 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.33 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz), 4.74 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 322]

3-(5-Amino-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)propan-1-ol

A una suspensión de 3-(5-amino-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)propanoato de etilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 321 (1.28 g, 3.36 mmol) en THF, se agregó hidruro de aluminio litio (255 mg, 6.72 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y se calentó bajo reflujo durante 30 minutos. A la solución de reacción, se agregó agua, y el

producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó a partir de hexano-acetato de etilo para obtener 750 mg (rendimiento 66%) del compuesto del título. Punto de fusión: 110-111°C (hexano-acetato de etilo). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.70-1.90 (5H, m), 2.13 (3H, s), 2.70-2.91 (3H, m), 3.24 (2H, br s), 3.56 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.36 (1H, dd, $J = 8.4, 4.0$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz), 4.75 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 1H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 323]

(4-bromo-3-(4-isopropilfenil)-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)amina

A una solución de 3-(4-isopropilfenil)-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina sintetizado en el Ejemplo de Referencia 31 (5.62 g, 21.1 mmol) en acetonitrilo (60 mL), se agregó N-bromosuccinimida (3.76 g, 21.1 mmol) a -20°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4) para obtener 0.90 g (rendimiento 34%) del compuesto del título. Punto de fusión: 191-193°C (hexano-acetato de etilo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.13 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.68 (2H, br s), 4.42 (1H, dd, $J = 8.4, 3.9$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz), 4.76 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 324]

Ciclopentil(4-isopropilfenil)metanona

A una solución de cumeno (16.4 g, 137 mmol) y cloruro de aluminio (21.9 g, 164 mmol) en diclorometano (200 mL) se agregó cloruro de ciclopentanocarbonilo (20 g, 151 mmol) a -50°C (la temperatura interna), y la mezcla se agitó durante dos horas hasta que la temperatura reaccionó -10°C (la temperatura interna). La solución de reacción se vació dentro de agua enfriada con hielo para separar la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución de hidróxido de sodio 12 N y una salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida para obtener 22.5 g (rendimiento 80%) del compuesto del título as materia aceitosa. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.27 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.57-1.92 (8H, m), 2.96 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.69 (1H, cuarteto, $J = 7.8$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 325]

3-(4-Isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-3H-espiro(1-benzofuran-2,1'-ciclopentano)-5-amina

A una solución de 3-bromo-4-metoxi-2,5,6-trimetilfenilcarbamato de tert-butilo (2.0 g, 5.81 mmol) sintetizado en el ejemplo de referencia 129 en THF (20 mL) se agregó n-butil litio (una solución de hexano 1.6 M, 8 mL, 12.8 mmol) a -78°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la solución de reacción se agregó una solución de ciclopentil(4-isopropilfenil)metanona sintetizado en el Ejemplo de Referencia 324 (1.38 g, 6.39

mmol) en THF (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le agregó una solución de ciclopentil(4-isopropilfenil)metanona sintetizada en el Ejemplo de Referencia 324 (1.38 g, 6.39 mmol) en THF (5 mL), y la mezcla se agitó durante 1 hora. El agua se vació dentro de la mezcla de reacción la cual se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener 3-(ciclopentil(hidroxí)(4-isopropilfenil)metil)-4-metoxi-2,5,6-trimetilfenilcarbamato de tert-butilo. Una mezcla del compuesto y ácido bromhídrico al 47% (50 mL) se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de argón durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se neutralizó con solución de hidróxido de sodio acuosa 12 N. El producto se extrajo con acetato de etilo, y el extracto combinado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener 400 mg (rendimiento 22%) del compuesto del título. Punto de fusión: 132-133°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.11-1.35 (7H, m), 1.45-1.92 (9H, m), 1.96-2.22 (7H, m), 2.84 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.21 (2H, br s), 4.13 (1H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo de Referencia 326]

(S)-3-(4-Isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 3-(4-isopropilfenil)-3,5-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina y ácido -(2R,3R)-(4'-metil)-tartranílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 141. Rendimiento 40%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.85 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.07 (2H, br s), 4.35 (1H, dd, $J = 8.4, 4.5$ Hz), 4.49 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.71-4.80 (1H, m), 6.54 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 327]

3-(4-Isopropilfenil)-7-metoxi-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Una mezcla de (7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)formamida (800 mg, 2.06 mmol) sintetizada en el Ejemplo 59, bromuro de cobre (I) (296 mg, 2.06 mmol), acetato de etilo (0.402 mL, 4.12 mmol) y una solución de metóxido-metanol de sodio al 28% (20 mL), se calentó bajo reflujo durante 6 horas. El ácido clorhídrico 1 N se agregó a la solución de reacción, y el producto se extrajo con acetato de etilo para obtener el producto crudo de (3-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)formamida. Este compuesto se disolvió en metanol (6 mL), ácido clorhídrico concentrado (2 mL) se agregó a ello, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 24 horas. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida y el residuo obtenido se neutralizó con una solución

de hidróxido de sodio acuosa 12 N. El producto se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4) para obtener 310 mg (rendimiento 48%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.81 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.28 (2H, br s), 3.88 (3H, s), 4.39 (1H, dd, $J = 4.5, 8.7$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 4.2, 9.0$ Hz), 4.79 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 328]

7-Etil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

A una solución de metil magnesio bromuro (una solución THF 1.0 M, 10 mL, 10 mmol) en THF se agregó (7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)formamida obtenida en el Ejemplo 60 (600 mg, 1.78 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le agregó agua, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido y ácido trifluoroacético (5 mL) se le agregó trietilsilano (0.27 mL, 2.46 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se agregó a una solución de

carbonato ácido de sodio, se hizo alcalina la capa acuosa, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (6 mL), al cual ácido clorhídrico concentrado (2 mL) se le agregó, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 24 horas. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida y el residuo obtenido se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio acuosa 12 N. El producto se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4) para obtener 250 mg (rendimiento 45%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.15 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.84 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.67 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.20-4.60 (2H, m), 4.61-4.82 (1H, m), 7.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.1 Hz), 2H no identificado.

[Ejemplo de Referencia 329]

3-(4-Isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Una mezcla de (7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)formamida obtenida en el Ejemplo 59 (1.0 g, 2.58 mmol), ácido fenilborónico (345 mg, 2.83 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (99 mg, 0.086 mmol) en solución acuosa de carbonato de sodio 2 N (30 mL) -

1,2-dimetoxietano (15 mL) se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, los insolubles se agitaron por filtración, y el filtrado se lavó con una salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló completamente bajo presión reducida para dar el producto crudo de (3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)formamida. Este compuesto se disolvió en metanol (18 mL), al cual ácido clorhídrico concentrado (6 mL) se le agregó, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida y el residuo obtenido se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio acuosa 12 N. El producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4) para obtener 642 mg (rendimiento 70%) del compuesto del título. Punto de fusión: 101-102°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.91 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.34 (2H, br s), 4.31 (1H, dd, J = 4.2, 9.0 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 4.8, 9.3 Hz), 4.72 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28-7.45 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 330]

N-(7-(4-Isopropilbencil)-2,2,4,6-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 5-amino-7-(4-isopropilbencil)-2,2,4,6-tetrametil-

1-benzofuran-3-(2H)-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 299, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento 86%. Punto de fusión: 193-194°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.14 (9H, s), 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.44 (6H, s), 2.20 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.49 (3H, s), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.02 (2H, s), 6.56 (1H, br s), 7.09 (4H, s).

[Ejemplo de Referencia 331]

N-(7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-1-benzofuran-5-il)-
3,3-dimetilbutanamida

Usando 7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 296, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento 90%. Punto de fusión: 171-172°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.16 (9H, s), 1.19 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.21 (3H, s), 2.32 (2H, s), 2.36 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.82 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.22 (2H, br s), 6.64 (1H, s), 7.04 (4H, s), 7.29 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 332]

N-bencil-N-(3-(4-isopropilbencil)-4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-
3,3-dimetilbutanamida

Usando N-bencil-3-(4-isopropilbencil)-4-metoxi-2,6-dimetilanilina obtenida en el Ejemplo de Referencia 267, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo 63. Rendimiento 94%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.98 (9H, s), 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.61 (3H, s), 1.73 (2H, s), 1.91 (3H, s), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.89 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.00 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 6.63 (1H, s), 6.89 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.11-7.20 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 333]

N-(3-(4-isopropilbencil)-4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida

Usando (3-(4-isopropilbencil)-4-metoxi-2,6-dimetilfenil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 300, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 63. Rendimiento 94%. Punto de fusión: 181-182°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.83 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.00 (2H, s), 6.55 (1H, br s), 6.67 (1H, s), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 334]

(7-(1-(4-isopropilfenil)vinil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)amina

A una solución de (7-(1-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)etil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo obtenida en el Ejemplo 223 (306 mg, 0.72 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó gota a gota a una solución de ácido clorhídrico 4 N-acetato de etilo (5 mL) bajo enfriamiento en hielo, y la

solución de reacción se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se agregó a una solución de carbonato ácido de sodio, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio y una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida para obtener 221 mg (rendimiento: cuantitativo) del compuesto del título. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.97 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.14 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.34 (2H, br s), 4.44 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 5.14 (1H, s), 5.94 (1H, s), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 335]

N-(3-(4-Isopropilbencil)-4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de N-(3-(4-isopropilbencil)-4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 333 (1.99 g, 5.21 mmol) en diclorometano (25 mL) se le agregó gota a gota tribromuro de boro (una solución de diclorometano 1.0 M, 10.4 mL, 10.4 mmol) bajo una atmósfera de argón a -78°C , y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se entibió a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La solución de reacción se agregó a una solución de carbonato ácido de sodio para separar la capa orgánica, y luego la capa acuosa se extrajo con acetato

de etilo. La capa orgánica entera se lavó con una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida para obtener 1.83 g (rendimiento 97%) del compuesto del título aceitoso. Punto de fusión: 202-203°C (acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.15 (9H, s), 1.19 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.82 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.93 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.37 (1H, br), 6.62 (1H, s), 7.06 (4H, s).

[Ejemplo de Referencia 336]

N-Bencil-N-(3-(4-isopropilbencil)-4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-bencil-N-(3-(4-isopropilbencil)-4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 332, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 335. Rendimiento 83%. Punto de fusión: 167-168°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.99 (9H, s), 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.66 (3H, s), 1.80 (2H, s), 1.87 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.90 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 3.97 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.98 (1H, br), 6.59 (1H, s), 6.94 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.10-7.16 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 337]

N-Bencil-N-(3-bromo-5-(4-isopropilbencil)-4-hidroxi-2,6-

dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-bencil-N-(3-(4-isopropilbencil)-4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 336, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 66. Rendimiento 98%. Punto de fusión: 107-108°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.99 (9H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.66 (3H, s), 1.76 (2H, s), 2.00 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.96 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.08 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.49 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.87 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.76 (1H, s), 6.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.09-7.21 (7H, m).

[Ejemplo de Referencia 338]

N-Bencil-N-(3-bromo-4-(2-cloroetoxi)-5-(4-isopropilbencil)-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-bencil-N-(3-bromo-5-(4-isopropilbencil)-4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 337, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 217. Rendimiento 87%. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.98 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.54 (3H, s), 1.73 (2H, s), 2.07 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.75 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.99-4.13 (4H, m), 4.42 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.96 (1H, d, J = 13.5 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.00-7.20 (7H, m).

[Ejemplo de Referencia 339]

N-(3-(4-Isopropilbencil)-2,6-dimetil-4-((2-metilprop-2-en-1-il)oxi)fenil)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución mezclada de N-(3-(4-isopropilbencil)-4-

metoxi-2,6-dimetil)-amino-2-(4-isopropilbencil)-1-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 335 (300 mg, 0.82 mmol), cloruro de metalilo (89 mg, 0.98 mmol) y carbonato de potasio (135 mg, 0.98 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 80°C durante 18 horas bajo una atmósfera de argón. El agua se agregó a la solución de reacción, la cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 2:3) para obtener 280 mg (rendimiento 81%) del compuesto del título. Punto de fusión: 129-130°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.13 (9H, s), 1.19 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.72 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.82 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.03 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.90 (1H, s), 5.02 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.63 (1H, br), 7.04 (4H, s).

[Ejemplo de Referencia 340]

N-(4-(aliloxi)-3-bromo-5-(4-isopropilbencil)-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-(4-isopropilbencil)-4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 335, N-(3-bromo-5-(4-isopropilbencil)-4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 66. Usando este compuesto, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 213. Rendimiento 33%. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.14 (9H, s), 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.06 (3H, s), 2.28 (2H, s), 2.37 (3H, s), 2.84 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.08 (2H, br s), 4.29 (2H, br s), 5.20 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.28-5.36 (1H, m), 5.98-6.20 (1H, m), 6.65 (1H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo de Referencia 341]

N-(4-hidroxi-3-(4-isopropilbencil)-2,6-dimetil-5-(2-metilprop-2-en-1-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-(4-isopropilbencil)-2,6-dimetil-4-((2-metilprop-2-en-1-il)oxi)fenil)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 339, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 215. Rendimiento 93%. Punto de fusión: 124-125°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.14 (9H, s), 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.78 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.84 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.38 (2H, s), 4.03 (2H, br s), 4.65 (1H, s), 4.84 (1H, s), 5.05 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo de Referencia 342]

3,3-dimetil-N-(2,2,4,6-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando 5-amino-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-(2H)-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 55, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento 91%. Punto de fusión: 181-182°C (THF-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.15 (9H, s), 1.42 (6H, s), 2.30-2.32 (5H, m), 2.49 (3H, s), 6.55 (1H, br s), 6.79 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 343]

3,3-dimetil-N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 305, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 63. Rendimiento 50%. Punto de fusión: 229-230°C (THF-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.15 (9H, s), 1.30 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.11 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.31 (2H, s), 2.45 (3H, s), 2.96 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 6.67 (1H, br s), 7.24 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.48 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 344]

7-Acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

N-(7-Acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)formamida obtenida en el Ejemplo 203 (808 mg, 2.3 mmol) se agregó a una solución de metanol (10 mL) y ácido clorhídrico concentrado (5 mL), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vació dentro de una solución de bicarbonato de sodio fría, la cual se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título como una materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.87 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.34 (2H, br), 4.36-4.43 (1H, m), 4.48-4.56 (1H, m), 4.76-4.85 (1H, m), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 345]

2-bromo-1-(4-isopropilfenil)propan-1-ona

Usando cloruro de 2-bromopropanoilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 164. Rendimiento 97%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.90 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.98 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 5.28 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.97 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 346]

1-(4-isopropilfenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)propan-1-ona

Usando 2-bromo-1-(4-isopropilfenil)propan-1-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 345 y 2,3,5-trimetilfenol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 159. Rendimiento: cuantitativo. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.26 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.69 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.16 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.95 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 5.37 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.40 (1H, s), 6.59 (1H, s), 7.29-7.32 (2H, m), 8.00-8.04 (2H, m).

[Ejemplo de Referencia 347]

3-(4-isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofurano

Una solución mezclada de 1-(4-isopropilfenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)propan-1-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 346 (61.3 g, 194 mmol), Amberlyst 15 (61.0 g) y un tamiz molecular MS 4A (30 g) en tolueno (200 mL) se calentó bajo reflujo a 80°C durante 2 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:100) para obtener 54.4 g (rendimiento 96%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.30 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.06 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.96 (1H, septeto, J = 7.0 Hz), 6.75 (1H, s), 7.25 (4H, s).

[Ejemplo de Referencia 348]

3-(4-isopropilfenil)-2,6,7-trimetil-1-benzofurano

Usando 2-bromo-1-(4-isopropilfenil)propan-1-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 345 y 2,3-dimetilfenol, 1-(4-isopropilfenil)-2-(2,3-dimetilfenoxi)propan-1-ona se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 159. Usando este compuesto, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 143. Rendimiento 81%. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.31 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.38 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.97 (1H, septeto, J = 7.0 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.29-7.45 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 349]

(cis)-3-(4-isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 3-(4-isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 347, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 144. Rendimiento 63%. Punto de fusión: 79-80°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.09 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.90 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 7.0 Hz), 4.30 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.91-5.05 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.83 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[Ejemplo de Referencia 350]

(cis)-N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-2,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 3-(4-isopropilfenil)-2,6,7-trimetil-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 348, 3-(4-isopropilfenil)-2,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 144. Usando este compuesto, el 5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-2,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Usando este compuesto, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 22%. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.00 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.23 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.10 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 7.0 Hz), 3.44 (1H, br s), 4.13 (2H, s), 4.44 (1H, d, J = 8.0

Hz), 4.90-4.99 (1H, m), 6.37 (1H, s), 6.90 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.23-7.36 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 351]

Clorohidrato de (cis)-3-(4-isopropilfenil)-2,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando (cis)-N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-2,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 350, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 96%. Punto de fusión: 189-190°C (éter de diisopropilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.02 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.09 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 7.0 Hz), 3.23 (3H, br), 4.39 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.89-4.99 (1H, m), 6.36 (1H, s), 6.90 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[Ejemplo de Referencia 352]

(cis)-3-(4-isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando (cis)-3-(4-isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 349, (cis)-5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Usando este compuesto, (cis)-N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina se sintetizaron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Usando este compuesto, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30.

Rendimiento 83%. Punto de fusión: 91-92°C (hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.06 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.21 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.84 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 3.25 (2H, br s), 4.29 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.83-4.96 (1H, m), 6.83 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 353]

2-(3,5-dimetilfenoxi)-1-feniletanona

Usando 3,5-dimetilfenol y bromuro de fenacilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 177. Rendimiento 86%. Punto de fusión: 104-105°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.28 (6H, s), 5.23 (2H, s), 6.58 (2H, s), 6.63 (1H, s), 7.46-7.54 (2H, m), 7.58-7.65 (1H, m), 7.98-8.04 (2H, m).

[Ejemplo de Referencia 354]

4,6-dimetil-3-fenil-1-benzofurano

Usando 2-(3,5-dimetilfenoxi)-1-feniletanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 353, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 143. Rendimiento: cuantitativo. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 2.43 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.38-7.50 (6H, m).

[Ejemplo de Referencia 355]

4,6-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 4,6-dimetil-3-fenil-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 354, el compuesto del título se

sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 199. Rendimiento 91%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.91 (3H, s), 2.29 (3H, s), 4.41 (1H, dd, J = 8.4, 4.8 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 9.0, 5.1 Hz), 4.85 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.48 (1H, s), 6.57 (1H, s), 7.11-7.31 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 356]

5-bromo-4,6-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Usando 4,6-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 355, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Rendimiento 78%. Punto de fusión: 135-136°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.04 (3H, s), 2.39 (3H, s), 4.41 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 9.3, 4.2 Hz), 4.85 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.67 (1H, s), 7.07-7.25 (2H, m), 7.19-7.32 (3H, m).

[Ejemplo de Referencia 357]

N-bencil-4,6-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando 5-bromo-4,6-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofurano obtenido en el Ejemplo de Referencia 356, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Rendimiento 72%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.89 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.87 (1H, br s), 3.92 (2H, s), 4.37 (1H, dd, J = 8.4, 4.8 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 9.0, 4.2 Hz), 4.82 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.60 (1H, s), 7.05-7.40 (10H, m).

[Ejemplo de Referencia 358]

4,6-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando N-bencil-4,6-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 357, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento 84%. Punto de fusión: 127-128°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.84 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.26 (2H, br s), 4.33 (1H, dd, J = 8.7, 4.5 Hz), 4.53 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.78 (1H, dd, J = 9.0, 8.7 Hz), 6.56 (1H, s), 7.09-7.29 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 359]

(+)-N-((3R)-2,2,4,6,7-Pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida

A una solución DMF de (3R)-(+)-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 134 (0.89 g, 3 mmol), se agregaron trietilamina (0.84 mL, 6 mmol), ácido -(4-trifluorometil)fenilacético (0.67 g, 3.3 mmol) y fosforocianidato de dietilo (0.46 mL, 3.3 mmol) a 0°C, y la mezcla se entibió a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, la solución de reacción se vació dentro de agua fría (50 mL). Los cristales precipitados se agitaron, y los cristales se disolvieron en acetato de etilo nuevamente. La capa orgánica se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio y una salmuera

saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se secó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:1) para obtener 1.19 g (rendimiento 83%) del compuesto del título. Punto de fusión: 187-189°C (éter de dietilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.65 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.79 (2H, s), 4.06 (1H, s), 6.44 (1H, br), 7.02 (4H, br), 7.49 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 360]

(+)-2-(4-metoxifenil)-N-((3R)-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)acetamida

Usando (+)-(3R)-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 134 y ácido 4-metoxifenilacético, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 359. Rendimiento 74%. Punto de fusión: 186-188°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.64 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.06 (1H, s), 6.44 (1H, br), 6.89 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.02 (4H, br), 7.25 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 361]

(+)-3-(4-metoxifenil)-N-((3R)-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)propionamida

Usando (+)-(3R)-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-

2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 134 y ácido -4-metoxifenilo propiónico, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 359. Rendimiento 21%. Punto de fusión: 170-172°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.99 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.64 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.99 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.76 (3H, s), 4.08 (1H, s), 6.44 (1H, br), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (4H, br), 7.16 (2H, d, J = 8.5 Hz).

[Ejemplo de Referencia 362]

3-(4-Metoxifenil)-N-(2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)propionamida

Usando 2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 130 y ácido -4-metoxifenilpropiónico, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 359. Rendimiento 29%. Punto de fusión: 180-183°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.99 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.64 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.99 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.76 (3H, s), 4.08 (1H, s), 6.45 (1H, br), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (4H, br), 7.16 (2H, d, J = 8.5 Hz).

[Ejemplo de Referencia 363]

2-(4-Metoxifenil)-N-(2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)acetamida

Usando 2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de

Referencia 130 y ácido -4-metoxifenilacético, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 359. Rendimiento 62%. Punto de fusión: 166-167°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.99 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.63 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.05 (1H, s), 6.43 (1H, br), 6.87 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.00 (4H, br), 7.25 (2H, d, J = 8.6 Hz).

[Ejemplo de Referencia 364]

4-(4-Metoxifenil)-N-(2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando 2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 130 y ácido -4-(4-metoxifenil)butanóico, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 359. Rendimiento 11%. Punto de fusión: 166-167°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.99 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.63 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.05 (1H, s), 6.43 (1H, br), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.00 (4H, br), 7.25 (2H, d, J = 8.6 Hz).

[Ejemplo de Referencia 365]

Acetamida de N-(3-(4-Isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il) -4-metoxifenilo

Usando 3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 120 y cloruro de -4-metoxifenil acetilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en

el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento 74%. Punto de fusión: 171-173°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.98 (3H, s), 1.20 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.46 (3H, s), 1.64 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.84 (1H, septeto, J = 6.6 Hz), 3.68 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.06 (1H, s), 6.45 (1H, br), 6.6-6.9 (2H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.26 (d, 2H, J = 8.6 Hz).

[Ejemplo de Referencia 366]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(4-metoxifenil)propionamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 120 y cloruro de 4-metoxifenil propionilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento 72%. Punto de fusión: 188-191°C. (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.99-1.01 (3H, m), 1.19-1.26 (6H, m), 1.48 (3H, s), 1.64-1.68 (3H, m), 1.99 (3H, s), 2.05-2.13 (5H, m), 2.65-3.04 (3H, m), 3.72-3.77 (3H, m), 4.08 (1H, s), 6.47-7.19 (9H, m).

[Ejemplo de Referencia 367]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N-(2-(4-metoxifenil)etil)acetamida

A una suspensión de cloruro de aluminio (1.23 g, 9.25 mmol) en THF (40 mL) se calentó lentamente hidruro de aluminio litio (354 mg, 9.31 mmol) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante

10 minutos. A esta mezcla se agregó N-(3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-metoxifenilacetamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 365 (536 mg, 1.14 mmol), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se agregó a agua con hielo, y la mezcla se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio acuosa 8 N. Más tarde, el producto se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 3:1) para obtener 3-(4-isopropilfenil)-N-(2-(4-metoxifenil)etil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina. Este compuesto (537.9 mg, 1.18 mmol) se agregó a una suspensión de hidruro de sodio (una dispersión de parafina al 60%, 232.1 mg, 5.80 mmol) en DMF (25 mL) a 60°C, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El cloruro de acetilo (0.5 mL, 7.03 mmol) se agregó a esto, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y una solución de carbonato ácido de sodio se agregó a la mezcla, la cual se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 3:1) para obtener el isómero rotacional del compuesto objeto (R_f = 0.38; hexano: acetato de etilo = 3:1) (rendimiento 43%). Punto de fusión: 134-136°C (acetato de etilo-hexano).

1720
FES

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.03 (3H, s), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.54 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.77-2.89 (3H, m), 3.59-3.70 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.11 (1H, s), 6.77-7.13 (8H, m).

[Ejemplo de Referencia 368]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N-(2-(4-metoxifenil)etil)acetamida

El residuo, como se operó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 367, se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 3:1) para obtener. El isómero rotacional del compuesto objeto (Rf = 0.25; hexano: acetato de etilo = 3:1) (rendimiento 34%).
Materia amorfa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.03 (3H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.53 (3H, s), 1.73 (3H, s), 1.75 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.67-2.75 (2H, m), 2.80-2.94 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.57-3.74 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.14 (1H, s), 6.77-7.13 (8H, m).

[Ejemplo 1]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (430 mg, 1.46 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 30 y cloruro de acetilo de tert-butilo (0.22 mL, 1.53 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó trietilamina (0.22 mL, 1.61 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El agua se agregó a la solución de

reacción, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N y una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 8:1) para obtener 400 mg (rendimiento: 70%) del compuesto del título. Punto de fusión: 171-173°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.81 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.41 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 4.82 (1H, t, J = 8.7 Hz), 6.49 (1H, br s), 7.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[Ejemplo 2]

N-(3-(4-isopropilfenil)-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 31, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 54%. Punto de fusión: 177-178°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.09 (9H, s), 1.24 (6H, d, J = 7.2 Hz), 2.13 (3H, s), 2.18 (2H, s), 2.20 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 7.2 Hz), 4.28 (1H, dd, J = 9.0, 7.5 Hz), 4.56-4.63 (1H, m), 4.84 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.69 (1H, br s), 6.94 (1H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[Ejemplo 3]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 67%. Punto de fusión: 130-131°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.85 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 8.4, 4.8 Hz), 4.49 (1H, dd, J = 9.0, 4.8 Hz), 4.77-4.85 (1H, m), 6.48 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 4]

N-(3-(4-isopropilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 33, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 71%. Punto de fusión: 119-120°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.06 (9H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.13 (2H, s), 2.88 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 9.0, 7.5 Hz), 4.56-4.64 (1H, m), 4.87 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.89 (1H, br s), 7.08-7.23 (6H, m).

[Ejemplo 5]

N-(3-(4-isopropilfenil)-3,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-3,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 34, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 37%. Punto de fusión: 194-195°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.72 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.37 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.48 (1H, br s), 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[Ejemplo 6]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-3,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-3,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 35, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 59%. Punto de fusión: 132-133°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.71 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.20 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.40 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.57 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.72 (1H, br s), 6.97 (1H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[Ejemplo 7]

(+)-N-((3R)-3-(4-Isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

La N-(3-(4-Isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo

1 se separó usando a cromatografía líquida de alta resolución (aparato: GIGAPREP SK-1 fabricado por Shiseido Co., Ltd., Columna: CHIRALCEL OD (50 (i, d) x 500 mm) fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd.), Fase móvil: hexano: etanol = 95:5, Relación de flujo: 60 mL/min, Temperatura de columna: 35°C, cantidad de inyección muestra: 30 mg/veces, Detectado: UV 220 nm), y un tiempo de retención más corto se obtiene como el compuesto del título. Recuperación: 44%. Punto de fusión: 186-187°C (acetato de etilo-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +64.0^\circ$ ($c = 0.44$, cloroformo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.84 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.47 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo 8]

(-)-N-((3S)-3-(4-Isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

La N-((3-(4-Isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 1 se separó usando una cromatografía líquida de alta resolución (aparato: GIGAPREP SK-1 fabricado por Shiseido Co., Ltd., Columna: CHIRALCEL OD (50 (i, d) x 500 mm) fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd.), Fase móvil: hexano: etanol = 95:5, Relación de flujo: 60 mL/min, Temperatura de columna: 35°C, cantidad de inyección muestra: 30 mg/veces, Detectado: UV 220 nm), y un tiempo de retención más largo se obtiene como el compuesto del

título. Recuperación: 42%. Punto de fusión: 185-186°C (acetato de etilo-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -61.2^\circ$ (c = 0.42, cloroformo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.84 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 9.0, 4.8 Hz), 4.81 (1H, t, J = 8.7 Hz), 6.49 (1H, br s), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 9]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)propionamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 30 y cloruro de propionilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 74%. Punto de fusión: 164-165°C (acetato de etilo-hexano).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.00-1.37 (9H, m), 1.82 (3H, s), 2.09-2.45 (8H, m), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.37-4.60 (2H, m), 4.77-4.89 (1H, m), 6.54 (1H, br s), 6.99-7.19 (4H, m).

[Ejemplo 10]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 30 y cloruro de butirilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 80%. Punto de fusión: 177-178°C (THF-éter de diisopropilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.71-1.87 (5H, m), 2.13 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.35 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.42 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.83 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.54 (1H, br s), 6.99-7.06 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m).

[Ejemplo 11]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)pentanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2, 3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 30 y cloruro de pentanoilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 72%. Punto de fusión: 128-129°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.72-1.00 (3H, m), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.36-1.90 (7H, m), 2.11-2.42 (8H, m), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.37-4.59 (2H, m), 4.77-4.89 (1H, m), 6.53 (1H, br s), 6.99-7.17 (4H, m).

[Ejemplo 12]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 30 y cloruro de (4-metoxifenil)acetilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 62%. Punto de fusión: 166-167°C (Metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.72 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.83 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.69

(2H, s), 3.80 (3H, s), 4.39 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.48 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.80 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.46 (1H, br s), 6.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[Ejemplo 13]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(4-metoxifenil)propionamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 30 y cloruro de 3-(4-metoxifenil)propionilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 83%. Punto de fusión: 119-120°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.21 (6H, d, J= 7.2 Hz), 1.66-1.75 (3H, m), 1.97-2.20 (6H, m), 2.61-3.02 (5H, m), 3.71-3.78 (3H, m), 4.35-4.56 (2H, m), 4.77-4.95 (1H, m), 6.45 (1H, br s), 6.62-7.20 (8H, m).

[Ejemplo 14]

N-(tert-butil)-N'-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

A una solución de 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (300 mg, 1.02 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 30 en diclorometano (5 mL) se agregó isocianato de tert-butilo (0.14 mL, 1.22 mmol) y la mezcla resultante se puso a reflujo durante 20 horas. La solución de reacción se agregó a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio

anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1) y recristalización a partir de THF-hexano para obtener 283 mg (rendimiento: 70%) del compuesto del título. Punto de fusión: 201-202°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.10-1.40 (15H, m), 1.87 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.00 (1H, br s), 4.45 (1H, dd, J = 8.7, 4.5 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 8.7, 4.5 Hz), 4.86 (1H, t, J = 8.7 Hz), 5.31 (1H, br s), 7.00 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[Ejemplo 15]

(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)oxamato de etilo

Usando la 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 30 y cloruro de etiloxalilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 76%. Punto de fusión: 83-84°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.83 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.37-4.46 (3H, m), 4.54 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.85 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.27 (1H, br s).

[Ejemplo 16]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetil-2-oxobutanamida

A una solución de (3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-

2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)oxamato de etilo (100 mg, 0.25 mmol) obtenido en el Ejemplo 15 en THF (3 ml) se agregó gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de argón de cloruro de tert-butilmagnesio (solución THF 2.0 M, 0.26 mL, 0.5 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución de reacción se agregó al hielo y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para obtener 29 mg (rendimiento: 28%) del compuesto del título. Punto de fusión: 142-143°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.37 (9H, s), 1.81 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.42 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.82 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.00 (1H, br s).

[Ejemplo 17]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxobutanamida

A una solución de ácido 2-oxobutanoico (259 mg, 2.54 mmol) en THF (5 mL) se le agregó gota a gota con enfriamiento en hielo cloruro de oxalilo (0.33 mL, 3.80 mmol) y se agregó DMF (tres gotas), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se entibió a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y luego el solvente se destiló completamente bajo presión reducida. El

residuo se disolvió en diclorometano (5 mL) y el producto se agregó gota a gota con enfriamiento en hielo a una solución de 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (500 mg, 1.69 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 30 y trietilamina (0.24 mL, 1.69 mmol) en THF (5 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Después la solución de reacción se entibió a temperatura ambiente, se agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1) para obtener 363 mg (rendimiento: 57%) del compuesto del título. Rendimiento: 57%. Punto de fusión: 97-98°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.79 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.01 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.42 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.53 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.83 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.13 (1H, s).

[Ejemplo 18]

2-hidroxi-N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

A una solución de N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxobutanamida obtenida en el Ejemplo 17 (237 mg, 0.62 mmol) en metanol (5 mL) se le agregó borohidruro de sodio (24 mg, 0.62

1766

mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El agua se agregó a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo-hexano para obtener 170 mg (rendimiento: 72%) del compuesto del título. Punto de fusión: 146-147°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.06 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.70-1.88 (4H, m), 1.88-2.05 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.50-2.60 (2H x 0.5, m), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.22-4.28 (2H x 0.5, m), 4.41 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.82 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.11 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.58 (1H x 0.5, br s), 7.60 (1H x 0.5, br s).

[Ejemplo 19]

2-Hidrox-N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de (3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)oxamato de etilo (500 mg, 1.26 mmol) obtenida en el Ejemplo 15 en THF (10 mL) se le agregó gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de argón de cloruro de tert-butilmagnesio (solución THF 2.0 M, 1.9 mL, 3.78 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después la solución de reacción se entibió a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, la solución de reacción se agregó a hielo y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se

secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) y se recrystalizó a partir de acetato de etilo-hexano para obtener 194 mg (rendimiento: 38%) del compuesto del título como una mezcla de diaestereómero. Punto de fusión: 165-166°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.09 (9H, s), 1.20-1.26 (6H, m), 1.84 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.64 (1H x 0.5, d, J = 5.1 Hz), 2.70 (1H x 0.5, d, J = 5.1 Hz), 2.80-2.92 (1H, m), 3.91 (1H x 0.5, d, J = 5.1 Hz), 3.92 (1H x 0.5, d, J = 5.1 Hz), 4.41 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.82 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.36 (1H x 0.5, br s), 7.47 (1H x 0.5, br s).

[Ejemplo 20]

N-(7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (650 mg, 1.71 mmol) obtenida en el Ejemplo 3 y éter 1,1-diclorometil metilo (237 mg, 2.06 mmol) en diclorometano (5 mL) se le agregó gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de argón y enfriamiento en hielo tetracloruro de titanio (0.34 mL, 3.07 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. El agua se agregó a la solución de reacción y el producto se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se

concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener 520 mg (rendimiento: 75%) del compuesto del título. Punto de fusión: 177-178°C (acetato de etilo - hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.91 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.51 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.49-4.61 (2H, m), 4.92-5.05 (1H, m), 6.55 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 10.4 (1H, s).

[Ejemplo 21]

N-(7-(Hidroximetil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de N-(7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (370 mg, 0.91 mmol) obtenida en el Ejemplo 20 en metanol (5 mL) se le agregó borohidruro de sodio (34 mg, 0.91 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo-hexano para obtener 290 mg (rendimiento: 78%) del compuesto del título. Punto de fusión: 274-275°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.86 (3H, s), 2.00 (1H, br s), 2.26 (5H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.43 (1H, dd, $J = 8.1, 4.8$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz), 4.64-4.93 (3H, m), 6.54 (1H, br s), 7.03 (2H,

d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 22]

N-(7-(1-Hidroxietil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A bromuro de metilmagnesio (solución THF 2.0 M, 5.0 mL, 10.0 mmol) se agregó N-(7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (780 mg, 1.91 mmol) obtenido en el Ejemplo 20 a 0°C y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La solución de reacción se agregó al agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se recristalizó a partir de hexano-acetato de etilo para obtener 590 mg (rendimiento: 73%) del compuesto del título como una mezcla de diaestereómero. Punto de fusión: 156-157°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.87-1.32 (15H, m), 1.50-1.62 (3H, m), 1.86 (3H, s), 2.17-2.25 (5H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.42-3.52 (1H, m), 4.47-4.52 (2H, m), 4.82-5.09 (2H, m), 6.50 (1H, br s), 7.00-7.05 (2H, m), 7.03-7.15 (2H, m).

[Ejemplo 23]

N-(7-etil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una mezcla de N-(7-(1-hidroxietil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (200 mg, 0.47 mmol) obtenida en el Ejemplo 22 y ácido trifluoroacético (3 mL) se le agregó bajo

enfriamiento en hielo trietilsilano (0.5 mL, 3.2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, al residuo se le agregó una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa y la capa acuosa se hizo alcalina, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10:1) y se recristalizó a partir de hexano para obtener 100 mg (rendimiento: 52%) del compuesto del título. Punto de fusión: 135-136°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.90-1.25 (18H, m), 1.84 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.65 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.50 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 24]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N,3,3-trimetil-butanamida

A una solución de N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (200 mg, 0.51 mmol) sintetizada en el Ejemplo 1 en DMF (3 mL) se agregó hidruro de sodio (una dispersión al 60% en parafina líquida, 24 mg, 0.6 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le agregó yoduro de metilo (78 mg,

0.55 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El agua se agregó a la solución de reacción y el producto se extrajo con éter de diisopropilo. Los extractos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, y luego se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener 25 mg (rendimiento: 12%) del producto deseado que tiene polaridad baja, de dos isómeros rotacionales del compuesto del título. Punto de fusión: 122-123°C (éter de petróleo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.99 (9H, s), 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.75 (3H, s), 1.79 (2H, s), 2.06 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.00 (3H, s), 4.44 (1H, dd, $J = 8.7$, 4.8 Hz), 4.55 (1H, dd, $J = 9.0$, 4.8 Hz), 4.87 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 25]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N,3,3-trimetil-butanamida

Por la cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) en el Ejemplo 24, 28 mg (rendimiento: 14%) del compuesto del título que tiene polaridad alta de los dos isómeros rotacionales se obtienen. Punto de fusión: 80-82°C (éter de petróleo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.91 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.72 (2H, s), 1.73 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.06 (3H, s), 4.43 (1H, dd, $J = 8.7$, 4.8 Hz), 4.55 (1H, dd, $J = 9.0$, 4.8 Hz), 4.86 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 26]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-(1-pirrolidinilmetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de pirrolidina (0.20 mL, 2.4 mmol) en metanol (5 mL) se le agregó tetraisopropóxido de titanio (0.36 mL, 1.20 mmol) y N-(7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (250 mg, 0.61 mmol) obtenida en el Ejemplo 20 a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la solución de reacción se le agregó borohidruro de sodio (23.2 mg, 0.61 mol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 1.5 horas. El agua se agregó a la solución de reacción y el producto se concentró bajo presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice básica (hexano: acetato de etilo = 2:1) para obtener 140 mg (rendimiento: 49%) del compuesto del título. Sustancia amorfa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.09 (9H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.62-1.87 (7H, m), 2.22 (2H, s), 2.26 (3H, s), 2.47-2.62 (4H, m), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.58 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.67 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.38 (1H, dd, J = 8.4, 4.5 Hz), 4.48 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.78 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.65 (1H, br s), 7.01 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 27]

N-(7-((Dimetilamino)metil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 20 y dimetilamina, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 26. Rendimiento: 37%. Sustancia amorfa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.85 (3H, s), 2.20-2.32 (11H, m), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.39 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.45 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 4.80 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.51 (1H, br s), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 28]

N-(7-(1-Hidroxietil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A bromuro de metilmagnesio (solución THF 2.0 M, 5.0 mL, 10.0 mmol) se le agregó N-(7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (1.0 g, 1.91 mmol) obtenida en el Ejemplo 20 a 0°C y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La solución de reacción se vació dentro de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener 192 mg (rendimiento: 19%) del compuesto del título como un isómero de polaridad baja. Punto de fusión: $147-148^\circ\text{C}$ (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.51 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.86 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.51 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 4.43-4.58 (2H, m), 4.82-5.11 (2H, m), 6.51 (1H, br s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 29]

N-(7-(1-hidroxietil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

El residuo tratado de la misma manera como se describió en el Ejemplo 28 se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener 122 mg (rendimiento: 12%) del compuesto del título como un isómero de polaridad alta. Punto de fusión: 169-170°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.55 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.85 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.49 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 4.43-4.58 (2H, m), 4.82-5.12 (2H, m), 6.53 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 30]

N-(7-(1-Hidroxipropil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A cloruro de etilmagnesio (solución THF 2.0 M, 5.0 mL, 10.0 mmol) se le agregó N-(7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (0.7 g, 1.72 mmol) obtenida en el Ejemplo 20 a 0°C y la solución de reacción se agitó a la misma

temperatura durante 1 hora. La solución de reacción se agregó a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4 : 1) para obtener 264 mg (rendimiento: 35%) del compuesto del título como un isómero de polaridad baja. Punto de fusión: 145 - 146°C (acetato de etilo - hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.90-1.05 (3H, m), 1.11 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.69-1.95 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.32 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.41-4.57 (2H, m), 4.72-4.90 (2H, m), 6.51 (1H, br s), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo 31]

N-(7-(1-hidroxipropil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

El residuo tratado en la misma manera como se describe en el Ejemplo 30 se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano : acetato de etilo =4 : 1) para obtener 160 mg (rendimiento: 21%) del compuesto del título como un isómero de polaridad alta. Punto de fusión: 165 - 167°C (acetato de etilo - hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.87-1.09 (3H, m), 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.77-1.93 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.40-4.52 (2H, m), 4.72-4.90 (2H, m), 6.56 (1H, br s),

1776
7.01 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[Ejemplo 32]

N-(7-acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Una mezcla de N-(7-(1-hidroxi-1-etil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (580 mg, 1.37 mmol) obtenida en el Ejemplo 22 y dióxido de manganeso (1.43 g, 16.4 mmol) se agitaron a 100°C durante dos horas. Los materiales insolubles se filtraron completamente, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener 440 mg (rendimiento: 76%) del compuesto del título. Punto de fusión: 200-201°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.89 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.58 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 4.41-4.58 (2H, m), 4.78-4.96 (1H, m), 6.47 (1H, br s), 7.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.2 Hz).

[Ejemplo 33]

N-(7-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 32, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 22.

Rendimiento: 34%. Punto de fusión: 133-134°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.68 (3H, s), 1.70 (3H, s), 1.86 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.35 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 4.37-4.55 (3H, m), 4.75-4.88 (1H, m), 6.47 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

[Ejemplo 34]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-propil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando una mezcla diaestereo de N-(7-(1-hidroxipropil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en la síntesis en los Ejemplos 30 y 31 sintetizados, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 23. Rendimiento: 86%. Punto de fusión: 145-148°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.80-1.35 (18H, m), 1.45-1.65 (2H, m), 1.80 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.57-2.68 (2H, m), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 4.40 (2H, dd, $J = 8.4, 6.6$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 8.8, 6.6$ Hz), 4.80 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.49 (1H, br s), 7.04 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo 35]

N-(7-Bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (1.0 g,

2.63 mmol) obtenida en el Ejemplo 3 en acetonitrilo (30 mL) se le agregó N-bromosuccinimida (468 mg, 2.63 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El agua se agregó a la solución de reacción, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y concentraron bajo presión reducida. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida. El residuo obtenido se recristalizó del etanol para obtener 1.10 g (rendimiento: 91%) del compuesto del título. Punto de fusión: 191-193°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.82 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.33 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 9.0, 4.8 Hz), 4.63 (1H, dd, J = 9.0, 4.8 Hz), 4.93 (1H, t, J = 9.3 Hz), 6.54 (1H, br s), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 36]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-7-metoxi-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Una mezcla de N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (250 mg, 0.545 mmol) obtenida en el Ejemplo 35, bromuro de cobre (I) (78 mg, 0.545 mmol), acetato de etilo (88 mg, 1.00 mmol), y solución de metóxido de sodio-metanol al 28% (20 mL) se puso a reflujo con calentamiento durante 6 horas. Se agregó ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción y el producto se extrajo con éter de diisopropilo. Los extractos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se

filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo= 4:1) y se recristalizó a partir de hexano-acetato de etilo para obtener 130 mg (rendimiento: 58%) del compuesto del título. Punto de fusión: 191-193°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.83 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.44-4.55 (2H, m), 4.87 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.47 (1H, brs), 7.05 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 37]

(+)-N-((3R)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando (+)-(3R)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 141, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 93%. Punto de fusión: 148-149°C (acetato de etilo-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +93.2^\circ$ ($c = 0.54$, cloroformo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.86 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.41 (1H, dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 4.83 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.47 (1H, br s), 6.63 (1H, s), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 38]

(+)-N-((3R)-7-acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-

dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de (+)-N-((3R)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (933 mg, 2.46 mmol) obtenida en el Ejemplo 37 en diclorometano (20 mL) se le agregó cloruro de aluminio (721 mg, 5.40 mmol) a -70°C bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A la solución de reacción se le agregó gota a gota cloruro de acetilo (424 mg, 5.40 mmol) a la misma temperatura y la mezcla de reacción se entibió gradualmente hasta 10°C. La solución de reacción se le agregó al hielo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y luego se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1) para sintetizar 873 mg (rendimiento: 84%) del compuesto del título. Punto de fusión: 176-177°C (acetato de etilo-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +6.2^\circ$ (c= 0.53, cloroformo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.88 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.58 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.46-4.55 (2H, m), 4.89 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.53 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 39]

(-)-N-((3R)-7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando (+)-N-((3R)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 37, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 20. Rendimiento: 83%. Punto de fusión: 179-180°C (acetato de etilo-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -25.8^\circ$ (c = 0.48, cloroformo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.92 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.52 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.45-4.60 (2H, m), 4.97 (1H, t, J = 10.8 Hz), 6.49 (1H, br s), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.1 Hz), 10.43 (1H, s).

[Ejemplo 40]

(+)-N-((3R)-7-(1-hidroxietil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

El compuesto, el cual se produce de conformidad con la misma manera como en el Ejemplo 28 usando (-)-N-((3R)-7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 39, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo= 4:1) para obtener un isómero de baja polaridad del compuesto del título. Rendimiento: 33%. Punto de fusión: 188-189°C (acetato de etilo-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +63.4^\circ$ (c = 0.49, cloroformo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.52 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.85 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.50 (1H, br d), 4.45-4.54 (2H, m), 4.85-4.94 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.50 (1H, br s), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J =

8.1 Hz).

[Ejemplo 41]

(+)-N-((3R)-7-(1-hidroxietil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

El compuesto, el cual se produce de conformidad con la misma manera como en el Ejemplo 28 usando (-)-N-((3R)-7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 39, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener un isómero de alta polaridad del compuesto del título. Rendimiento: 49%. Punto de fusión: 149-150°C (acetato de etilo-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +15.2^\circ$ (c = 0.49, cloroformo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.55 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.85 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.47 (1H, br d), 4.40-4.55 (2H, m), 4.83-4.91 (1H, m), 5.01-5.11 (1H, m), 6.50 (1H, br s), 7.03 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.8 Hz).

[Ejemplo 42]

(+)-N-((3R)-7-Etil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Una solución de (+)-N-((3R)-7-(1-hidroxietil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (746 mg, 1.77 mmol) obtenida en los Ejemplos 40 y 41, y paladio en carbono al 10% (contenido de agua: 50%, 75 mg) en etanol (8 mL) se puso a reflujo con calentamiento durante 2 horas. El catalizador se removió y la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El

residuo obtenido se recristalizó a partir de THF-hexano para obtener 589 mg (rendimiento: 96%) del compuesto del título. Punto de fusión: 156-157°C. $[\alpha]_D^{20} = + 50.7^\circ$ (c = 0.46, cloroformo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.14 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.85 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.66 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.41 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.82 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.47 (1H, br s), 7.04 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.8 Hz).

[Ejemplo 43]

(+)-N-((3R)-7-(1-Hidroxipropil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

El compuesto, el cual se produce de conformidad con la misma manera como en el Ejemplo 30 usando (-)-N-((3R)-7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 39, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener un isómero de baja polaridad del compuesto del título. Rendimiento: 25%. Punto de fusión: 205-206°C (acetato de etilo-hexano). $[\alpha]_D^{20} = + 54.8^\circ$ (c = 0.44, cloroformo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.11 (9H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.70-1.93 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.31 (1H, br d), 4.42-4.52 (2H, m), 4.74-4.80 (1H, m), 4.85 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.49 (1H, br s), 7.01 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[Ejemplo 44]

5(+)-N-((3R)-7-(1-hidroxipropil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

El compuesto, el cual se produce de conformidad con la misma manera como en el Ejemplo 30 usando (-)-N-((3R)-7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 39, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener un isómero de alta polaridad del compuesto del título. Rendimiento: 38%. Polvo amorfo. $[\alpha]_D^{20} = +16.1^\circ$ (c = 0.54, cloroformo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.09 (9H, s), 1.24 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.76-1.95 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.41 (1H, br d), 4.41-4.49 (2H, m), 4.73-4.88 (2H, m), 6.85 (1H, br s), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 45]

(+)-N-((3R)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-propil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Una solución de una mezcla diaestereo de (+)-N-((3R)-7-(1-hidroxipropil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (620 mg, 1.42 mmol) obtenida en el Ejemplos 43 y 44, y paladio en carbono al 10% (contenido de agua: 50%, 62 mg) en ácido acético (3 mL) se hace reaccionar a 80°C durante 2 horas. El catalizador se removi6, se le agregó agua a la solución de reacción, y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa y

salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para obtener 423 mg (rendimiento: 71%) del compuesto del título. Punto de fusión: 184-185°C. $[\alpha]_D^{20} = +41.6^\circ$ ($c = 0.51$, cloroformo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.50-1.60 (2H, m), 1.85 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.57-2.63 (2H, m), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.80 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.46 (1H, br s), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 46]

(+)-N-((3R)-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando (+)-N-((3R)-7-acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 38, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 22. Rendimiento: 82%. Punto de fusión: 141-142°C (acetato de etilo-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +40.8^\circ$ ($c = 0.46$, cloroformo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.68 (3H, s), 1.70 (3H, s), 1.86 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.35 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.37 (1H, s), 4.37-4.50 (2H, m), 4.75-4.87 (1H, m), 6.52 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

[Ejemplo 47]

(+)-N-(tert-Butil)-N'-((3R)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

A una solución de (+)-((3R)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (1.0 g, 3.55 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 141 en THF (10 mL) se le agregó gota a gota con enfriamiento en hielo cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo (0.49 mL, 3.55 mmol), se le agregó trietilamina (0.52 mL, 3.73 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y luego la solución de reacción se entibió hasta temperatura ambiente. Se le agregó agua a la solución de reacción, y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. La solución del obtenido (3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (1.60 g, 3.50 mmol) y tert-butilamina (779 mg, 10.65 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se agitó a 45°C durante 5 horas bajo una atmósfera de argón. Se le agregó agua a la solución de reacción, y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2:1) para obtener 1.19 g (rendimiento: 88%) del compuesto del título. Punto de fusión: 205-206°C (acetato de etilo-hexano). $[\alpha]_D^{20} = + 81.0^\circ$ (c = 0.51 cloroformo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.30 (15H, m), 1.89 (3H, s), 2.25

(3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.00 (1H, br s), 4.45 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.88 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 5.25 (1H, br s), 6.66 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 48]

(-)-N-(tert-butil)-N'-((3R)-7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il) urea

Usando (+)-N-(tert-butil)-N'-((3R)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 20. Rendimiento: 78%. Punto de fusión: 209-210°C (acetato de etilo-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -31.2^\circ$ ($c = 0.48$, cloroformo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.10-1.40 (15H, m), 1.96 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.97 (1H, br s), 4.50-4.63 (2H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 5.40 (1H, br s), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 10.47 (1H, s).

[Ejemplo 49]

(+)-N-(tert-butil)-N'-((3R)-7-(hidroximetil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando (-)-N-(tert-butil)-N'-((3R)-7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea obtenida en el Ejemplo 48, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 21. Rendimiento: 97%. Punto de fusión: 187-188°C (acetato de etilo-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +34.0^\circ$ ($c = 0.43$, cloroformo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12-1.28 (15H, m), 1.89 (3H, s), 2.05 (1H, br s), 2.31 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.99 (1H, br s), 4.48 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.72-4.82 (2H, m), 4.88 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.30 (1H, br s), 6.97 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 50]

(+)-N-(tert-butil)-N'-((3R)-3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando (+)-N-(tert-butil)-N'-((3R)-7-(hidroximetil)-3-5(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea obtenida en el Ejemplo 49, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 45. Rendimiento: 57%. Punto de fusión: 209 - 210°C (acetato de etilo-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +53.2^\circ$ ($c = 0.47$, cloroformo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.10-1.38 (15H, m), 1.87 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.86 (1H, septeto, $J \approx 6.9$ Hz), 3.99 (1H, br s), 4.44 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.54 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.86 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.29 (1H, br s), 6.99 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 51]

(-)-N-((3R)-7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 1a (+)-N-((3R)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 37, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 35. Rendimiento: 90%. Punto

de fusión: 118-119°C (acetato de etilo-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -13.0^\circ$ ($c = 0.52$, cloroformo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.82 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.32 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.62 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.56 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 52]

(+)-N-((3R)-3-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando (-)-N-((3R)-7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 51, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 36. Rendimiento: 98%. Punto de fusión: 150-151°C (acetato de etilo-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +55.9^\circ$ ($c = 0.50$, cloroformo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.82 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.44-4.53 (2H, m), 4.86 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.48 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 53]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)metan sulfonamida

A una solución de 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (200 mg, 0.68 mmol) obtenida

en el Ejemplo de Referencia 30 y trietilamina (0.09 mL, 0.68 mmol) en THF (4 mL) se le agregó gota a gota cloruro de metansulfonilo (0.06 mL, 0.81 mmol) a 0°C. Después de que la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, la solución de reacción se le agregó al agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo:hexano = 3:2) para obtener 185 mg (rendimiento: 73%) del compuesto del título. Punto de fusión: 139-140°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.02 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 2.99 (3H, s), 4.44 (1H, dd, J = 4.5, 9.0 Hz), 4.53 (1H, dd, J = 4.5, 9.0 Hz), 4.84 (1H, t, J = 9.0 Hz), 5.66 (1H, br s), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 54]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butan-1-sulfonamida

A una solución de 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (200 mg, 0.68 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 30 en piridina (10 mL) se le agregó gota a gota cloruro de 1-butansulfonilo (0.11 mL, 0.82 mmol) a 0°C, se le agregó 4-dimetilaminopiridina (91 mg, 0.75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. Se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N y

una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo:hexano = 3:7) para obtener 174 mg (rendimiento: 64%) del compuesto del título. Punto de fusión: 96-97°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.44 (2H, sexteto, $J = 7.5$ Hz), 1.81-1.82 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.03-3.09 (2H, m), 4.43 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.84 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.58 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 55]

4,4,4-trifluoro-N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butan-1-sulfonamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 30 y cloruro de 4,4,4-trifluoro-1-butansulfonilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 53. Rendimiento: 62%. Punto de fusión: 149-150°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.00 (3H, s), 2.10-2.40 (10H, m), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.14 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.40-4.56 (2H, m), 4.84 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 5.67 (1H, br s), 7.02 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

[Ejemplo 56]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etansulfonamida

Usando la 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 30 y cloruro de etansulfonilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 54. Rendimiento: 56%. Punto de fusión: 132-133°C (etanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.02 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.11 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.43 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 9.6, 5.1 Hz), 4.83 (1H, t, J = 9.0 Hz), 5.53 (1H, br s), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 57]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)propan-1-sulfonamida

Usando la 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 30 y cloruro de 1-propansulfonilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 54. Rendimiento: 54%. Punto de fusión: 133-134°C (etanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.04 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.81-2.05 (5H, m), 2.18 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.00-3.09 (2H, m), 4.40-4.58 (2H, m), 4.84 (1H, t, J = 8.7 Hz), 5.55 (1H, br s), 7.02 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.5 Hz).

[Ejemplo 58]

(3-(4-Isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)formamida

Usando la 3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 73. Rendimiento: 81%. Punto de fusión: 193-196°C (hexano-acetato de etilo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.19-1.25 (6H, m), 1.87 (1.5H, s), 1.91 (1.5H, s), 2.22 (1.5H, s), 2.26 (1.5H, s), 2.79-2.93 (1H, m), 4.39-4.58 (2H, m), 4.79-4.90 (1H, m), 6.59-6.80 (2H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.94 (0.5H, d, $J = 12.6$ Hz), 8.35 (0.5H, d, $J = 1.2$ Hz).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3)

[Ejemplo 59]

(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)formamida

Usando (3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)formamida obtenida en el Ejemplo 58, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 35. Rendimiento: 91%. Punto de fusión: 151-152°C (hexano-acetato de etilo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.30 (6H, m), 1.82-1.92 (3H, m), 2.32-2.44 (3H, m), 2.80-2.97 (1H, m), 4.45-4.65 (2H, m), 4.89-5.00 (1H, m), 6.80 (1H, br s), 7.00-7.17 (4H, m), 7.91 (0.4H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.35 (0.6H, d, $J = 1.5$ Hz).

[Ejemplo 60]

(7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)formamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)formamida obtenida en el Ejemplo 58, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 20. Rendimiento: 92%. Punto de fusión: 123-124°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.20-1.25 (6H, m), 1.94 (1.8H, s), 1.97 (1.2H, s), 2.53 (1.8H, s), 2.58 (1.2H, s), 2.80-2.95 (1H, m), 4.47-4.63 (2H, m), 4.93-5.04 (1H, m), 6.67 (1H, br s), 7.00-7.06 (2H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.91 (0.4H, d, J = 12.0 Hz), 8.39 (0.6H, d, J = 1.2 Hz), 10.4 (0.6H, s), 10.5 (0.4H, s).

[Ejemplo 61]

3-(5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)propanoato de etilo

Usando el 3-(5-amino-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)propanoato de etilo obtenida en el Ejemplo de Referencia 321, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 59%. Punto de fusión: 150-151°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.26 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.84 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.54 (2H, dd, J = 9.0, 6.0 Hz), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 2.96 (2H, dd, J = 10.2, 7.2 Hz), 4.14 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 4.50 (1H, dd, J = 9.3, 4.5 Hz), 4.81 (1H, t, J = 9.3 Hz), 6.47 (1H, br s), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 62]

N-(7-(3-hidroxipropil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-

1760
1796

dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(5-amino-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)propan-1-ol obtenida en el Ejemplo de Referencia 322, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 36%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.66-1.90 (5H, m), 2.18 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.56 (1H, br s), 2.77 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.50-3.65 (2H, m), 4.43 (1H, dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.59 (1H, br s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 63]

N-(4-bromo-3-(4-isopropilfenil)-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando la (4-bromo-3-(4-isopropilfenil)-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 323, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 51%. Punto de fusión: 150-151°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.17 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.44-4.57 (2H, m), 4.83 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.64 (1H, br s), 7.06 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo 64]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-

5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando la 3-(4-isopropilfenil)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 315, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 61%. Punto de fusión: 135-136°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.10 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.84 (3H, s), 2.19 (2H, s), 2.22 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.42 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.83 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.64 (1H, br s), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.15 (1H, s).

[Ejemplo 65]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,5,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,5,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 316, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 58%. Punto de fusión: 214-215°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.16 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.90 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.31 (2H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 8.7, 4.5 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.81 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.60 (1H, br s), 7.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 66]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,5,6-trimetil-2,3-dihidro-1-

1798

benzofuran-7-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando la 3-(4-isopropilfenil)-4,5,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 317, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 59%. Punto de fusión: 190-191°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.15 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.90 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.38 (1H, dd, J = 8.7, 5.1 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 9.3, 4.5 Hz), 4.81 (1H, t, J = 9.3 Hz), 6.71 (1H, br s), 7.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[Ejemplo 67]

4-(benciloxi)-N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando la 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 30 y cloruro de 4-benciloxibutirilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 52%. Punto de fusión: 85-86°C (hexano - acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.78 (3H, s), 1.98-2.21 (8H, m), 2.50 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.58 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.37-4.56 (4H, m), 4.81 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.80 (1H, br s), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.18-7.37 (5H, m).

[Ejemplo 68]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4-metil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando la 4-isopropilfenil)-4-metil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 318, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 29%. Punto de fusión: 183-184°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.18 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.03 (3H, s), 2.37 (2H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 8.7, 5.1 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 8.4, 4.5 Hz), 5.05 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.86 (1H, br s), 7.06 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.37-7.52 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 69]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4-metil-2,3,6,7,8,9-hexahidronafto[1,2-b]furan-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando la 3-(4-isopropilfenil)-4-metil-2,3,6,7,8,9-hexahidronafto[1,2-b]furan-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 319, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 62%. Punto de fusión: 183-184°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.68-1.95 (7H, m), 2.24 (2H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.43 (1H, dd, J = 8.7, 5.1 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 9.0, 5.1 Hz), 4.84 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.38 (1H, br s), 7.06 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 70]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4-metil-3,6,7,8-tetrahidro-2H-inden[4,5-b]furan-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando la 3-(4-isopropilfenil)-4-metil-3,6,7,8-tetrahidro-2H-inden[4,5-b]furan-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 320, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 59%. Punto de fusión: 201-202°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.85 (3H, s), 2.04-2.28 (4H, m), 2.77-3.01 (5H, m), 4.41-4.57 (2H, m), 4.85 (1H, t, J= 8.1 Hz), 6.52 (1H, br s), 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 71]

N-((3S)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando la (S)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 326, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 84%. Punto de fusión: 147-148°C (hexano-acetato de etilo). $[\alpha]_D^{20} = -93^\circ$ (c = 0.497, cloroformo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.85 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 8.4, 4.8 Hz), 4.49 (1H, dd, J = 9.0, 4.8 Hz), 4.82 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.49 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 72]

N-(3-(3-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(3-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 302, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 87%. Punto de fusión: 169-170°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.85 (3R, s), 2.14 (3H, s), 2.17 (3R, s), 2.25 (2H, s), 3.76 (3R, s), 4.41 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.53 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.83 (1H, t, J = 8.7 Hz), 6.50 (1H, br s), 6.68-6.76 (3R, m), 7.19 (1H, t, J = 7.8 Hz).

[Ejemplo 73]

N-(3-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 301, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 91%. Punto de fusión: 168-169°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.82 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 3.98-4.17 (4H, m), 4.32 (1H, dd, J = 5.0, 8.8 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 5.0, 8.8 Hz), 4.84 (1H, t, J = 8.8 Hz), 5.75 (1H, s), 6.49 (1H, br s), 7.08-7.12 (1H, m), 7.24-7.37 (3R, m).

[Ejemplo 74]

N-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 303, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 97%. Punto de fusión: 195-196°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.14 (9H, s), 1.18 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.88 (3H, s), 2.16 (6H, s), 2.27 (2H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.86 (3H, s), 4.33 (1H, dd, J=3.3, 8.4 Hz), 4.82 (1H, t, J = 8.4 Hz), 4.87 (1H, dd, J = 3.3, 8.4 Hz), 6.54 (1H, br s), 6.66 (2H, s), 6.72 (1H, s).

[Ejemplo 75]

3,3-dimetil-N-(4,6,7-trimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando 4,6,7-trimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 306, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 50%. Punto de fusión: 146-147°C (acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.83 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.25 (2H, s), 4.41 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.84 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.50 (1H, br s), 7.06-7.18 (2H, m), 7.20-7.30 (3H, m).

[Ejemplo 76]

3,3-dimetil-N-(4,6,7-trimetil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando 4,6,7-trimetil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-

benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 307, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 80%. Punto de fusión: 176-177°C (acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.82 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.30 (3H, s), 4.38 (1H, dd, $J = 4.8, 9.0$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J = 4.8, 9.0$ Hz), 4.82 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.57 (1H, brs), 6.98 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 77]

N-(3-(bifenil-4-il)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(bifenil-4-il)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 309, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 71%. Punto de fusión: 218-219°C (acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.88 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.26 (2H, s), 4.45 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.60 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.87 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.52 (1H, br s), 7.20 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo 78]

3,3-dimetil-N-(4,6,7-trimetil-3-(5-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando 4,6,7-trimetil-3-(5-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 308, el compuesto del título se sintetizó de la

misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 78%. Punto de fusión: 170-171°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.87 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.26 (2H, s), 4.55 (1H, dd, J = 4.5, 9.0 Hz), 4.74 (1H, dd, J = 4.5, 9.0 Hz), 4.88 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.54 (1H, br s), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 1.8 Hz).

[Ejemplo 79]

3,3-Dimetil-N-(3-(4-etilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando 3-(4-etilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 314, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 87%. Punto de fusión: 162-163°C (THF-éter de diisopropilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.20 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.84 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.60 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.53 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.82 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.50 (1H, br s), 7.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[Ejemplo 80]

N-(3-(4-Isobutilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-isobutilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 312, 3-(4-isobutilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 144. Usando este compuesto y cloruro de tert-

butilacetilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 34%. Punto de fusión: 153-154°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.87 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.12 (9H, s), 1.72-1.86 (4H, m), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.42 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 4.5, 9.0 Hz), 4.53 (1H, dd, J = 4.5, 9.0 Hz), 4.83 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.51 (1H, br s), 7.03 (4H, s).

[Ejemplo 81]

N-(3-(4-ciclohexilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-ciclohexilfenil)-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 313, la 3-(4-ciclohexilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 144. Usando este compuesto, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 43%. Punto de fusión: 146-148°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.19-1.45 (4H, m), 1.70-1.95 (9H, m), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.45 (1H, br), 4.41 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.81 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.51 (1H, br s), 7.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 82]

N-(3-(4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-trimetil-

2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 310, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 96%. Punto de fusión: 193-194°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.81 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 3.99-4.06 (2H, m), 4.07-4.14 (2H, m), 4.36 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.83 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.76 (1H, s), 6.47 (1H, br s), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 83]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-vinil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Una solución de N-(7-(1-hidroxietil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (1.23 g, 3.02 mmol) obtenida en el Ejemplo 22 y monohidrato del ácido p-toluensulfónico (20 mg) en tolueno (20 mL) se puso a reflujo con calentamiento a 80°C durante 1 hora bajo una atmósfera de argón. La solución de reacción se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9) para obtener 1.09 g (rendimiento: 89%) del compuesto del título. Punto de fusión: 171-172°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.86 (3H, s), 2.246 (3H, s), 2.249 (2H, s), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.42-4.58 (2H, m), 4.80-4.92 (1H, m), 5.49 (1H, dd, $J = 11.7, 2.1$ Hz), 5.92 (1H, dd, $J = 17.7, 2.1$ Hz), 6.51 (1H,

brs), 6.76 (1H, dd, $J = 17.7, 11.7$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 84]

N-(7-(1,2-Dihidroxietil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de mezcla AD β (4.62 g) en un solvente mezclado de agua (15 mL), tert-butanol (15 mL) y THF (15 mL) se le agregó con enfriamiento en hielo N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-vinil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (670 mg, 1.65 mmol) obtenida en el Ejemplo 83 y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 horas. A la solución de reacción se le agregaron agua y sulfato de sodio y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló completamente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:20) para obtener 558 mg (rendimiento: 77%) del compuesto del título. Punto de fusión: 159-161°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.10 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.85 (3H, s), 2.10-2.24 (5H, m), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.60-3.84 (2H, m), 4.40-4.57 (2H, m), 4.80-5.00 (2H, m), 6.70 (1H, br s), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 2H no identificado.

[Ejemplo 85]

N-(7-(2-Hidroxietil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Una solución de N-(7-(1,2-dihidroxietil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (200 mg, 0.455 mmol) obtenida en el Ejemplo 84 e hidróxido de paladio en carbono (20 mg) en etanol (20 mL) se agitó a 60°C durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se removió y la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Se le agregó agua al residuo y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 7:3) para obtener 40 mg (rendimiento: 21%) del compuesto del título. Polvo amorfo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.85 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 2.94 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.80 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 8.4, 4.8 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 9.0, 5.1 Hz), 4.81 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.53 (1H, br s), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.1 Hz), 1H no identificado.

[Ejemplo 86]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-propionil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando una mezcla diaestereo de N-(7-(1-hidroxipropil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en la síntesis en los Ejemplos de síntesis 30 y 31, el compuesto del título se

sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 32.
Rendimiento: 18%. Punto de fusión: 163-164°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.88 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.78-3.01 (3H, m), 4.43-4.57 (2H, m), 4.87 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.48 (1H, br s), 7.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.2 Hz).

[Ejemplo 87]

N-(6-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-(4-isopropilfenil)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 64, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23.
Rendimiento: 32%. Punto de fusión: 174-175°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.13 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.89 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.31 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.44 (1H, dd, J = 8.7, 4.5 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 9.0, 4.8 Hz), 4.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.68 (1H, br s), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 88]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4-metoxi-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(4-bromo-3-(4-isopropilfenil)-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en

el Ejemplo 63, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 36. Rendimiento: 21%. Punto de fusión: 161-162°C (hexano-acetato de etilo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.13 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.44 (3H, s), 4.41 (1H, dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz), 4.71 (1H, dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz), 4.82 (1H, dd, $J = 9.3, 8.4$ Hz), 6.66 (1H, br s), 7.08 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 89]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-6-metoxi-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(6-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 87, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 36. Rendimiento: 37%. Punto de fusión: 162-163°C (hexano-acetato de etilo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.83 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.69 (3H, s), 4.42 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz), 4.83 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.67 (1H, br s), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 90]

N-(7-(1-Hidroxibutil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Al cloruro de propilmagnesio (2.0 M, solución THF, 10.0 mL, 20.0 mmol) se le agregó N-(7-formil-3-(4-isopropilfenil)-

4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (2.2 g, 5.40 mmol) obtenida en el Ejemplo 20 a 0°C y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La solución de reacción se le agregó al agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener 627 mg (rendimiento: 26%) del compuesto del título como un isómero de baja polaridad. Punto de fusión: 162-163°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.87-1.05 (3H, m), 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.30-2.00 (7H, m), 2.15 (3H, s), 2.24 (2H, 2H), 2.86 (1H, septeto, J = 7.0 Hz), 3.30 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.40-4.58 (2H, m), 4.78-4.92 (2H, m), 6.54 (1H, br s), 7.02 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.2 Hz).

[Ejemplo 91]

N-(7-(1-hidroxibutil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

El residuo tratado de la misma manera como se describe en el Ejemplo 90 se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener 547 mg (rendimiento: 22%) del compuesto del título como un isómero de alta polaridad. Punto de fusión: 150-151°C (hexano acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.88-1.04 (3H, m), 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.30-2.00 (7H, m), 2.19 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 7.0 Hz), 3.28 (1H,

d, $J = 10.2$ Hz), 4.40-4.55 (2H, m), 4.79-4.93 (2H, m), 6.47 (1H, br s), 7.02 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

[Ejemplo 92]

N-(7-Butil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando una mezcla diaestereo de N-(7-(1-hidroxibutil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en los Ejemplos 90 y 91, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 23. Rendimiento: 33%. Punto de fusión: 149-151°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.83-1.00 (3H, m), 1.11 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.34-1.58 (4H, m), 1.83 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.62 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.39 (1H, dd, $J = 8.4, 4.5$ Hz), 4.49 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.79 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.52 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 93]

4-Hidroxi-N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

A una solución de 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (300 mg, 1.02 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 30 en THF (20 mL) se le agregó gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de argón n-butillitio (1.6 M, solución de hexano, 1.25 mL, 2.04 mmol)

y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción se le agregó gota a gota γ -butirolactona (300 mg, 0.98 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener 174 mg (rendimiento: 45%) del compuesto del título. Punto de fusión: 156-157°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20-1.30 (6H, m), 1.80-2.20 (11H, m), 2.56 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.70 (1H, br s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.55-3.78 (2H, m), 4.38-4.57 (2H, m), 4.78-4.90 (1H, m), 6.78 (1H, br s), 7.00-7.18 (4H, m).

[Ejemplo 94]

N-(7-(hidroxi(fenil)metil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Una solución de bromobenceno (770 mg, 4.91 mmol) en THF (10 mL) se le agregó bajo una atmósfera de argón a una mezcla de magnesio (119 mg, 4.91 mmol) y una cantidad catalítica de yodo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la solución de reacción se le agregó gota a gota a la solución de N-(7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (400 mg, 0.98 mmol) obtenida en el Ejemplo 20 en THF (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción

se le agregó al hielo y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2) para obtener 512 mg (rendimiento: 99%) del compuesto del título. Rendimiento: 99%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.10 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.89 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.78-2.91 (1H, m), 3.88-3.99 (1H, m), 4.37-4.55 (2H, m), 4.75-4.90 (1H, m), 6.03 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.58-6.62 (1H, m), 6.98-7.45 (9H, m).

[Ejemplo 95]

N-(7-(Hidroxil(4-isopropilfenil)metil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 4-isopropil-1-bromobenceno, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 94. Rendimiento: 70%. Polvo amorfo.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.10 (9H, s), 1.18-1.31 (12H, m), 1.89 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.79-2.95 (2H, m), 3.89-4.07 (1H, m), 4.39-4.48 (2H, m), 4.77-4.91 (1H, m), 5.98 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.98-7.22 (6H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 96]

N-(7-bencil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Una solución de N-(7-(hidroxil(fenil)metil)-3-(4-

isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (512 mg, 1.05 mmol) obtenida en el Ejemplo 94 y paladio en carbono al 10% (contenido de agua: 50%, 50 mg) en ácido acético (20 mL) se agitó a 80°C durante 1.5 hora bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se removió y la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Se le agregó agua al residuo y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó a partir de hexano-acetato de etilo para obtener 330 mg (rendimiento: 67%) del compuesto del título. Punto de fusión: 153-154°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.10 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.88 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, J= 6.9 Hz), 4.04 (2H, s), 4.43 (1H, dd, J= 8.4, 4.2 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 9.0, 4.8 Hz), 4.83 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.46 (1H, br s), 7.03-7.28 (9H, m).

[Ejemplo 97]

N-(7-(4-Isopropilbencil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-(hidroxi(4-isopropilfenil)metil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 95, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 96. Rendimiento: 64%. Punto de fusión: 157-158°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.10 (9H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.9

Hz), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.87 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.22 (2H, s), 2.77-2.92 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.42 (1H, dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz), 4.82 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.45 (1H, br s), 7.00-7.17 (8H, m).

[Ejemplo 98]

ácido 5-((3,3-(Dimetilbutanoil)amino)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxílico

A una solución mezclada de N-(7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (500 mg, 1.23 mmol) obtenida en el Ejemplo 20, fosfato diácido de sodio (40 mg), y peróxido de hidrógeno (0.125 mL) en acetonitrilo (5 mL)-agua (2 mL) se le agregó a temperatura ambiente una solución de clorato de sodio (190 mg, 1.69 mmol) en agua (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la solución de reacción se le agregó una solución de sulfato ácido de sodio, se agregó ácido clorhídrico 1 N para hacer la mezcla ácida, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó de hexano-acetato de etilo para obtener 380 mg (rendimiento: 73%) del compuesto del título. Punto de fusión: 194-195°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.91 (3H, m), 2.28 (2H, s), 2.51 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.47-4.65 (2H, m), 5.01 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.59 (1H, br s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 1H no identificado.

[Ejemplo 99]

N-(7-ciano-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Una solución de N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (0.5 g, 1.09 mmol) obtenida en el Ejemplo 35 y cianuro de cobre (300 mg 3.27 mmol) en dimetilsulfóxido (30 mL) se calentó a 180°C durante 14 horas. A la solución de reacción se le agregó amoníaco acuoso y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló completamente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener 360 mg (rendimiento: 82%) del compuesto del título. Punto de fusión: 135-136°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.89 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.38 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.50-4.65 (2H, m), 5.01 (1H, t, J = 10.8 Hz), 6.58 (1H, br s), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 100]

N-((3S)-7-acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-((3S)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 71, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 38. Rendimiento: 46%. Punto

de fusión: 177-178°C (hexano-acetato de etilo). $[\alpha]_D^{20} = -6.0^\circ$
($c = 0.510$, cloroformo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.88 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.58 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.44-4.56 (2H, m), 4.89 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.54 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 101]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Una mezcla de N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (300 mg, 0.654 mmol) obtenida en el Ejemplo 35, ácido fenilborónico (88 mg, 0.720 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (27 mg, 0.023 mmol) en una solución de carbonato de sodio 2 M acuosa (10 mL)-1,2-dimetoxietano (5 mL) se puso a reflujo con calentamiento durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo. Los materiales insolubles se filtraron completamente, y el filtrado se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló completamente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4) para obtener 170 mg (rendimiento: 57%) del compuesto del título. Punto de fusión: 178-182°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.92

(3H, s), 2.06 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.37 (1H, dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 9.3, 5.1$ Hz), 4.79 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.59 (1H, br s), 7.09 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30-7.50 (5H, m).

[Ejemplo 102]

N-(3-(4-isopropilfenil)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 35 y ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 101. Rendimiento: 48%. Punto de fusión: 120-123°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.92 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.97 (3H, s), 4.38 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 9.3, 5.1$ Hz), 4.79 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 6.52 (1H, br s), 6.81 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

[Ejemplo 103]

N-(3-(4-isopropilfenil)-7-(4-metoxifenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 35 y ácido (4-metoxifenil)borónico, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 101. Rendimiento: 40%. Punto de fusión: 129-131°C (hexano-

acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.92 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.84 (3H, s), 4.38 (1H, dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz), 4.79 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.53 (1H, br s), 6.97 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[Ejemplo 104]

N-(7-(6-fluoropiridin-3-il)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 35 y ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 101. Rendimiento: 58%. Punto de fusión: 135-137°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.93 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.38 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.58 (1H, dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.60 (1H, br s), 7.00 (1H, dd, $J = 8.4, 3.0$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.79 (1H, dt, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 8.19 (1H, s).

[Ejemplo 105]

N-(3-(4-isopropilfenil)-7-(3-metoxifenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en

el Ejemplo 35 y ácido (3-metoxifenil)borónico, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 101. Rendimiento: 64%. Punto de fusión: 209-210°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.92 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.82 (3H, s), 4.38 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 9.0, 5.1 Hz), 4.80 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.52 (1H, br s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.10 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.7, 7.8 Hz).

[Ejemplo 106]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,7-dimetil-6-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(6-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 87 y ácido fenilborónico, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 101. Rendimiento: 42%. Punto de fusión: 212-213°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.82 (9H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.85-1.93 (8H, m), 2.88 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.48 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 9.0, 5.1 Hz), 4.89 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.21 (1H, br s), 7.09-7.43 (9H, m).

[Ejemplo 107]

N-(7-(3-(acetilamino)fenil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Una solución de N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (321 mg, 0.7 mmol) obtenida en el Ejemplo 35, ácido (3-(acetilamino)fenil)borónico (188 mg, 0.7 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (40.5 mg, 0.035 mmol), y una solución de carbonato de sodio 2 N acuosa (1.05 mL) en dimetoxietano (2.1 mL)-etanol (0.7 mL) se hace reaccionar con calentamiento a 150°C durante 5 minutos en un reactor de microondas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. El filtrado se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener 308 mg (rendimiento: 86%) del compuesto del título. Punto de fusión: 247-248°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.91 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.36 (1H, dd, J = 4.9, 9.0 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 4.9, 9.0 Hz), 4.77 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.54 (1H, s), 7.07-7.15 (5H, m), 7.26-7.39 (3H, m), 7.60 (1H, br).

[Ejemplo 108]

N-(7-(3-fluorofenil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 35 y ácido (3-fluorofenil)borónico, el compuesto

del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 67%. Punto de fusión: 182-183°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.92 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.38 (1H, dd, $J = 4.9, 9.0$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 4.9, 9.0$ Hz), 4.80 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.51 (1H, s), 6.99-7.17 (7H, m), 7.34-7.42 (1H, m).

[Ejemplo 109]

N-(7-(3-nitrofenil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 35 y ácido (3-nitrofenil)borónico, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 59%. Punto de fusión: 209-210°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.94 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.38 (1H, dd, $J = 4.9, 9.0$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 4.9, 9.0$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.52 (1H, s), 6.63-6.73 (3H, m), 7.07 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.59 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.66-7.71 (1H, m), 8.17-8.23 (2H, m).

[Ejemplo 110]

3-(5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)benzoato de metilo

Usando N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 35 y ácido (3-metoxycarbonil)fenilborónico, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 55%. Punto de fusión: 206-208°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.93 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.91 (3H, s), 4.37 (1H, dd, $J = 4.9, 9.0$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 4.9, 9.0$ Hz), 4.80 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.57 (1H, s), 7.08 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.47-7.56 (2H, m), 7.98-8.03 (2H, m).

[Ejemplo 111]

N-(7-(3-acetilfenil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 35 y ácido (3-acetilfenil)borónico, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 79%. Punto de fusión: 209-210°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.93 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.62 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.37 (1H, dd, $J = 4.9, 9.0$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 4.9, 9.0$ Hz), 4.80 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.53 (1H, s), 7.08 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.50-7.56 (2H, m), 7.91-7.97 (2H, m).

[Ejemplo 112]

3-(5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)benzoato de etilo

Usando N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 35 y ácido 3-(etoxicarbonil)fenilborónico, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 63%. Punto de fusión: 175-177°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.93 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.34-4.42 (3H, m), 4.57 (1H, dd, J = 4.7, 9.3 Hz), 4.79 (1H, dd, J = 8.8, 9.3 Hz), 6.52 (1H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.45-7.55 (2H, m), 8.00-8.05 (2H, m).

[Ejemplo 113]

N-(7-(4-metilfenil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 35 y ácido (4-metilfenil)borónico, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 68%. Punto de fusión: 194-195°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.92 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.38 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.36 (1H, dd, J = 4.9, 8.8 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 4.9, 9.3 Hz), 4.81 (1H, dd, J = 8.8, 9.3 Hz), 6.50 (1H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.22 (4H, s).

[Ejemplo 114]

N-(3-(4-isopropilfenil)-7-(piridin-3-il)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 35 y ácido piridin-3-ilborónico, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 32%. Punto de fusión: 142-144°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.93 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.39 (1H, dd, $J = 5.0, 9.1$ Hz), 4.58 (1H, dd, $J = 5.0, 9.1$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 6.56 (1H, s), 7.09 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.26-7.38 (1H, m), 7.67-7.72 (1H, m), 8.56-8.61 (2H, m).

[Ejemplo 115]

N-(3-(4-isopropilfenil)-7-(piridin-4-il)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 35 y ácido piridin-4-ilborónico, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 72%. Punto de fusión: 150-152°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.93 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.39 (1H, dd, $J = 4.9, 8.8$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 4.9, 9.3$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.53 (1H, s), 7.07

(2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.65 (2H, d, $J = 5.9$ Hz).

[Ejemplo 116]

ácido (5-((3,3-Dimetilbutanoil)amino)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)borónico

Una solución de N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (1.38 g, 3 mmol) obtenida en el Ejemplo 35 en solución THF (20 mL) se enfrió hasta -72°C . A la solución de reacción se le agregó n-butilitio (1.6 M solución THF, 5.63 mL, 9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y a esto además se le agregó boronato de triisopropilo (2.42 mL, 10.5 mmol). La solución de reacción se entibió hasta temperatura ambiente durante un periodo de 1 hora, se trató con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener 613 mg (rendimiento: 48%) del compuesto del título. Punto de fusión: $151-153^{\circ}\text{C}$ (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.90 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.49 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.45-4.55 (2H, m), 4.87 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.88 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.01 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

[Ejemplo 117]

N-(3-(4-isopropilfenil)-7-(piridin-2-il)-4,6-dimetil-2,3-

dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando ácido (5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)borónico obtenida en el Ejemplo 116 y 2-bromopiridina, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 53%. Punto de fusión: 198-200°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.91 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.37 (1H, dd, $J = 4.9, 9.0$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 4.9, 9.0$ Hz), 4.83 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.75 (1H, s), 7.05-7.13 (4H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.74 (1H, td, $J = 7.7, 0.8$ Hz), 8.69-8.73 (1H, m).

[Ejemplo 118]

N-(3-(4-isopropilfenil)-7-(5-metilpiridin-2-il)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando ácido (5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)borónico obtenido en el Ejemplo 116 y 2-bromo-5-metilpiridina, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 67%. Punto de fusión: 228-229°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.1 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.90 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.37 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.36 (1H, dd, $J = 4.9, 9.0$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 4.9, 9.0$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.90 (1H, s), 7.09 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.53-7.58 (1H, m),

8.54 (1H, br s).

[Ejemplo 119]

N-(7-(6-aminopiridin-2-il)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando ácido (5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)borónico obtenido en el Ejemplo 116 y 2-amino-6-bromopiridina, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 68%. Punto de fusión: 237-239°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.88 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.36 (1H, dd, J = 4.9, 9.0 Hz), 4.54 (2H, brs), 4.56 (1H, dd, J = 4.9, 9.0 Hz), 4.83 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.45 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.47 (1H, s), 6.77 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 7.4, 8.2 Hz).

[Ejemplo 120]

N-(7-(3-dimetilaminofenil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando ácido (5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)borónico obtenido en el Ejemplo 116 y 3-bromo-N,N-dimetilanilina, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 77%. Punto de fusión: 197-199°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.91

(3H, s), 2.06 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 2.95 (6H, s), 4.34-4.39 (1H, m), 4.53-4.58 (1H, m), 4.77 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 6.50 (1H, s), 6.63-6.77 (3H, m), 7.06-7.16 (4H, m), 7.27-7.33 (1H, m).

[Ejemplo 121]

N-(7-(6-(acetilamino)piridin-2-il)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de N-(7-(6-aminopiridin-2-il)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (94.3 mg, 0.2 mmol) y trietilamina (0.042 mL, 0.3 mmol) en THF (1 mL) se le agregó cloruro de acetilo (0.015 mL, 0.22 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con una solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 51 mg (rendimiento: 50%) del compuesto del título. Punto de fusión: 205-208°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.59 (3H, s), 1.90 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.33-4.39 (1H, m), 4.57 (1H, dd, $J = 4.9, 9.3$ Hz), 4.82 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 6.49 (1H, s), 7.03-7.18 (5H, m), 7.76 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.99 (1H, br), 8.14 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

[Ejemplo 122]

N-(7-(3-Aminofenil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de N-(7-(3-nitrofenil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (2.50 g, 5 mmol) obtenida en el Ejemplo 109 y formiato de amonio (1.26 g, 20 mmol) en etanol (50 mL) se le agregó paladio en carbono al 10% (contenido de agua: 50%, 0.25 g), y la mezcla resultante se calentó a 65°C y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el catalizador se filtró apagado, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener 2.15 g (rendimiento: 92%) del compuesto del título. Punto de fusión: 170-172°C (acetato de etilo-hexano).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.91 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.67 (2H, br s), 4.37 (1H, dd, $J = 4.9, 9.0$ Hz), 4.54 (1H, dd, $J = 4.9, 9.0$ Hz), 4.77 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.51 (1H, s), 6.63-6.73 (3H, m), 7.05-7.15 (4H, m), 7.19 (1H, dd, $J = 5.0, 5.8$ Hz).

[Ejemplo 123]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-7-(3-propionilaminofenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-(3-aminofenil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 122 y cloruro de propionilo, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 121. Rendimiento: 84%. Punto de fusión: 237-239°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.20-1.26 (9H, m), 1.91 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.37 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.35 (1H, dd, J = 4.9, 8.5 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 4.9, 9.2 Hz), 4.77 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.50 (1H, s), 7.02-7.09 (3H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.24 (1H, br), 7.30-7.40 (2H, m), 7.63 (1H, br).

[Ejemplo 124]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-(pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando ácido (5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)borónico obtenido en el Ejemplo 116 y 5-bromopirimidina, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 77%. Punto de fusión: 167-169°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.13 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.94 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.28 (2H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 4.9-9.0 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 4.9, 9.0 Hz), 4.83 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.53 (1H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.76 (2H, s), 9.18 (1H, s).

[Ejemplo 125]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-(1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando ácido (5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)borónico obtenido en el Ejemplo 116 y 2-bromo-1,3-tiazol, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 64%. Punto de fusión: 164-166°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.91 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 4.9, 9.0 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 4.9, 9.0 Hz), 4.90 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.72 (1H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.93 (1H, d, J = 3.2 Hz).

[Ejemplo 126]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-(3-tienil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando ácido (5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)borónico obtenido en el Ejemplo 116 y 3-bromotiofeno, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 49%. Punto de fusión: 172-174°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.91 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 4.9, 9.0 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 4.9, 9.0 Hz), 4.82 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.51 (1H, s), 7.05-

7.17 (5H, m), 7.26-7.43 (2H, m).

[Ejemplo 127]

N-(7-(1H-imidazol-4-il)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando ácido (5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)borónico obtenido en el Ejemplo 116 y 4-bromoimidazol, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 48%. Punto de fusión: 277-279°C (acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.91 (3H, s), 2.28 (2H, s), 2.34 (3H, br s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.40-4.58 (2H, m), 4.81-4.88 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.06 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.21 (1H, br s), 7.68 (1H, s).

[Ejemplo 128]

N-(7-(3-furil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 35 y ácido 3-furilborónico, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 51%. Punto de fusión: 183-185°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.90 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.41 (1H, dd, J = 8.5, 4.9 Hz), 4.55

(1H, dd, $J = 9.6, 4.9$ Hz), 4.83 (1H, dd, $J = 8.5, 9.6$ Hz), 6.50 (1H, s), 6.57 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.48-7.50 (1H, m), 7.53-7.55 (1H, m).

[Ejemplo 129]

N-(7-(1H-Pirrol-2-il)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 35 y ácido (1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il)borónico, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 19%. Punto de fusión: 188-190°C (acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.90 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.39 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.45-4.50 (1H, m), 4.53-4.59 (1H, m), 4.87 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 6.30-6.34 (1H, m), 6.42 (1H, br), 6.53 (1H, s), 6.87 (1H, br), 7.05 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 9.32 (1H, br).

[Ejemplo 130]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-(2-tienil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando ácido (5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)borónico obtenido en el Ejemplo 116 y 2-bromotiofeno, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 58%. Punto de fusión: 155-156°C (hexano-acetato de etilo).

1800
1836

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.91 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.41 (1H, dd, $J = 8.7, 5.1$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 9.3, 5.1$ Hz), 4.84 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 6.50 (1H, br s), 7.00-7.16 (6H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz).

[Ejemplo 131]

N-(7-(5-acetil-2-tienil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando ácido (5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)borónico obtenido en el Ejemplo 116 y 2-acetil-5-bromotiofeno, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 65%. Punto de fusión: 157-158°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.92 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.57 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.43 (1H, dd, $J = 8.1, 4.8$ Hz), 4.58 (1H, dd, $J = 9.9, 4.5$ Hz), 4.85 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.54 (1H, br s), 7.05-7.21 (5H, m), 7.71 (1H, d, $J = 3.9$ Hz).

[Ejemplo 132]

N-(7-(5-Acetil-3-tienil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando ácido (5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)borónico obtenido en el Ejemplo 116 y 2-acetil-4-bromotiofeno, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 62%. Punto

de fusión: 133-134°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.13 (9H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.92 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.58 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.41 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 9.3, 5.1 Hz), 4.83 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.56 (1H, br s), 7.08 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.2 Hz).

[Ejemplo 133]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando ácido (5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)borónico obtenido en el Ejemplo 116 y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 62%. Punto de fusión: 240-241°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.90 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.53 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.44 (1H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 9.3, 5.7 Hz), 4.90 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.61 (1H, br s), 7.01 (1H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 134]

(+)-N-((3R)-7-Hidroxi-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de (+)-N-((3R)-3-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (500 mg, 1.22 mmol) obtenida en el Ejemplo

52 en diclorometano (20 mL) se le agregó gota a gota a -78°C bajo una atmósfera de argón boro de tribromuro (1.0 M solución de diclorometano, 3.0 mL, 3.0 mmol). La solución de reacción se entibió hasta temperatura ambiente, se agregó a una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuoso, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2) para sintetizar 378 mg (rendimiento: 78%) del compuesto del título. Punto de fusión: $202-203^{\circ}\text{C}$ (acetato de etilo-hexano). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +79.0^{\circ}$ ($c = 0.49$, cloroformo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.80 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.46 (1H, dd, $J = 4.5, 8.7$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J = 4.5, 8.7$ Hz), 4.86 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 4.89 (1H, br s), 6.49 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 135]

N-(7-hidroxi-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 36, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 134. Rendimiento: 78%. Punto de fusión: $181-182^{\circ}\text{C}$ (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.80

(3H, s), 2.14 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.46 (1H, dd, $J = 4.5, 8.7$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J = 4.5, 8.7$ Hz), 4.84 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 4.95 (1H, br s), 6.51 (1H, br s), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 136]

N-(7-etoxi-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Una solución mezclada de N-(7-hidroxi-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 135 (300 mg, 0.76 mmol), carbonato de potasio (105 mg, 0.76 mmol) y dietil sulfato (117 mg, 0.76 mmol) en acetona (15 mL) se puso a reflujo con calentamiento durante 14 horas. Se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2) para sintetizar 378 mg (rendimiento: 78%) del compuesto del título. Punto de fusión: 174-175°C (hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.37 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.82 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.07-4.20 (2H, m), 4.43-4.53 (2H, m), 4.85 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.47 (1H, br s), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 137]

(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-

benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 30, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 59. Rendimiento: 53%. Punto de fusión: 121-122°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.20-1.50 (9H, m), 1.87 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 4.5, 8.7 Hz), 4.47-4.51 (1H, m), 4.80 (1H, t, J = 8.7 Hz), 5.71 (1H, br s), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 138]

(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

A una solución de 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (1.48 g, 5 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 30 y trietilamina (0.22 mL, 1.61 mmol) en THF (15 mL) se le agregó cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0.76 mL, 5.5 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3:1) para obtener 2.19 g (rendimiento: 93%) del compuesto del título. Punto de fusión: 137-140°C (acetato de etilo-

hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.88 (3H, s), 2.10 (6H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.38-4.45 (1H, m), 4.50-4.56 (1H, m), 4.75-4.86 (3H, m), 6.15 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

[Ejemplo 139]

(7-etil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Usando 7-etil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 328, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 138. Rendimiento: 82%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.88 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.66 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.42 (1H, dd, $J = 5.1, 8.7$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 4.8, 9.3$ Hz), 4.75-4.90 (3H, m), 6.15 (1H, br s), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 140]

(3-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Usando 3-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 327, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 138. Rendimiento: 68%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.86 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.45-4.58 (2H, m), 4.77-4.92 (3H, m), 6.15 (1H, br s), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 141]

(7-(3-hidroxipropil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Usando 3-(5-amino-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)propan-1-ol obtenida en el Ejemplo de Referencia 322, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 138. Rendimiento: 51%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.85-2.05 (5H, m), 2.21 (3H, s), 2.70-2.92 (3H, m), 4.27 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 5.1, 8.7$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 5.1, 9.1$ Hz), 4.77-4.92 (3H, m), 6.15 (1H, br s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 1H no identificado.

[Ejemplo 142]

(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 329, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 138. Rendimiento: 89%. Polvo amorfo.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.95 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.38 (1H, dd, $J = 5.1, 8.7$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 4.8, 9.3$ Hz), 4.75-4.90 (3H, m), 6.20 (1H, br s), 7.08 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24-7.50 (5H, m).

[Ejemplo 143]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)pirrolidin-1-carboxamida

A una solución de (3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (353 mg, 0.75 mmol) obtenida en el Ejemplo 138 y pirrolidina (0.076 mL, 0.9 mmol) en dimetilsulfóxido (5 mL) se le agregó diisopropiletilamina (0.13 mL, 0.75 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó a 50°C y se hizo reaccionar durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vació en agua, y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 130 mg (rendimiento: 44%) del compuesto del título. Punto de fusión: $186-188^\circ\text{C}$ (acetato de etilo - hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.87 (3H, s), 1.92-2.00 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.43 (4H, br), 4.38-4.43 (2H, m), 4.48-4.53 (1H, m), 4.78-4.84 (1H, m), 5.43 (1H, s), 7.04 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

[Ejemplo 144]

N,N-dietil-N'-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando (3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo obtenida en el Ejemplo 138 y dietilamina, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 68%. Punto de fusión: 79-81°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.18-1.23 (12H, m), 1.86 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 7.0 Hz), 3.31-3.40 (4H, m), 4.38-4.43 (1H, m), 4.48-4.54 (1H, m), 4.80 (1H, t, J = 8.8 Hz), 5.54 (1H, s), 7.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 145]

N-(2-hidroxietil)-N'-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando (3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo obtenida en el Ejemplo 138 y 2-hidroxietilamina, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 89%. Punto de fusión: 186-188°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.89 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.23 (1H, br), 3.32 (2H, br), 3.64 (2H, br), 4.43-4.48 (1H, m), 4.50-4.56 (1H, m), 4.65 (1H, br), 4.85 (1H, t, J = 8.8 Hz), 5.64 (1H, br), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.1 Hz).

1 Hz).

[Ejemplo 146]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N'-(2-metoxietil)urea

Usando (3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo obtenida en el Ejemplo 138 y 2-metoxietilamina, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 58%. Punto de fusión: 172-173°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.88 (3H, s), 2.18 (6H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.05-3.44 (7H, m), 4.40-4.63 (3H, m), 4.85 (1H, t, J = 9.0 Hz), 5.53 (1H, br s), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 147]

N-(2-(dimetilamino)etil)-N'-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando (3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo obtenida en el Ejemplo 138 y 2-(dimetilamino)etilamina, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 54%. Punto de fusión: 133-134°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.89 (3H, s), 2.10 (6H, br s), 2.19 (6H, s), 2.28 (2H, br s), 2.87 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.10-3.35 (2H, m), 4.44 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 4.53 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.69 (1H, br s), 4.85

(1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.70 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 148]

N-(7-etil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N'-(2-hidroxietil)urea

Usando (7-etil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo obtenida en el Ejemplo 139 y 2-aminoetanol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 57%. Punto de fusión: 147-148°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.89 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.25-2.75 (2H, m), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.17-3.40 (3H, m), 3.44-3.70 (2H, m), 4.40-4.58 (2H, m), 4.68 (1H, br s), 4.85 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 5.71 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

[Ejemplo 149]

N-(2-hidroxietil)-N'-(3-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando (3-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo obtenida en el Ejemplo 140 y 2-aminoetanol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 59%. Punto de fusión: 127-129°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.86 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.17-3.40

(3H, m), 3.44-3.72 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.40-4.90 (4H, m), 5.83 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

[Ejemplo 150]

N-(2-hidroxietil)-N'-(7-(3-hidroxiopropil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando (7-(3-hidroxiopropil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo obtenido en el Ejemplo 141 y 2-aminoetanol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 53%. Punto de fusión: 153-154°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.69-1.94 (5H, m), 2.07-2.40 (4H, m), 2.72-2.90 (3H, m), 3.00-3.40 (3H, m), 3.42-3.75 (4H, m), 4.41-4.70 (3H, m), 4.85 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 5.63 (1H, br s), 7.00 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

[Ejemplo 151]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N'-propilurea

Usando (3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo obtenido en el Ejemplo 138 y 1-propilamina, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 53%. Punto de fusión: 177-178°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.81 (3H, br s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz),

1.41 (2H, br s), 1.87 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.14 (2H, br s), 4.18 (1H, br s), 4.45 (1H, dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz), 4.85 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.51 (1H, br s), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

[Ejemplo 152]

N-(2-hidroxietil)-N'-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando (3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo obtenido en el Ejemplo 142 y 2-aminoetanol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 59%. Punto de fusión: 152-155°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.71 (2H, br s), 1.88 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.15-3.40 (3H, m), 3.42-3.67 (2H, m), 4.35-4.58 (3H, m), 4.85 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 5.64 (1H, br s), 7.04 (2H, br s), 7.14 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

[Ejemplo 153]

N-(3-hidroxipropil)-N'-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando (3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo obtenido en el Ejemplo 142 y 3-amino-1-propanol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 65%. Punto de fusión: 145-146°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.40-1.60 (4H, m), 1.88 (3H, br s), 2.19 (6H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.00-3.70 (5H, m), 4.36 (1H, br s), 4.45 (1H, dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.85 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.50 (1H, br s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 154]

N-(3-hidroxipropil)-N'-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando (3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo obtenido en el Ejemplo 138 y 3-amino-1-propanol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 33%. Punto de fusión: 185-186°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.97 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.88 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.24-3.78 (5H, m), 4.43 (1H, dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz), 4.72-4.90 (2H, m), 5.66 (1H, br s), 7.09 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28-7.50 (5H, m).

[Ejemplo 155]

N-(4-hidroxibutil)-N'-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo obtenido en el Ejemplo 138 y 4-amino-1-butanol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 28%. Punto de fusión: 145-146°C (etanol-

acetato de etilo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.40-1.60 (4H, m), 1.88 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.00-3.30 (2H, m), 3.40-3.71 (2H, m), 4.36 (1H, br s), 4.45 (1H, dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.85 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.50 (1H, br s), 7.02 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 1H no identificado.

[Ejemplo 156]

N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-N'-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando (3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo obtenido en el Ejemplo 138 y 2-amino-2-metil-1-propanol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 39%. Punto de fusión: 157-158°C (hexano-acetato de etilo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.00-1.30 (12H, m), 1.86 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.42-3.60 (2H, m), 4.07-4.30 (1H, m), 4.45 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.54 (1H, dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz), 4.87 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.38-5.62 (2H, m), 6.94-7.05 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 157]

N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-N'-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando (3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo obtenido en el Ejemplo 142 y 2-amino-2-metil-1-propanol, el

compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 49%. Punto de fusión: 181-182°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.00-1.37 (12H, m), 1.95 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.88 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.42-3.60 (2H, m), 4.10-4.47 (2H, m), 4.59 (1H, dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz), 4.85 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.34 (1H, br s), 5.61 (1H, br s), 7.06 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.26-7.50 (5H, m).

[Ejemplo 158]

N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N'-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando (3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo obtenido en el Ejemplo 138 y 3-amino-2,2-metil-1-propanol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 61%. Punto de fusión: 117-118°C (etanol-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.48-0.80 (6H, m), 1.19 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.89 (3H, s), 2.20 (6H, s), 2.57-3.35 (5H, m), 4.22-4.67 (4H, m), 4.88 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.64 (1H, d, $J = 20.7$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.10-7.18 (2H, m).

[Ejemplo 159]

N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N'-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando (3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo obtenido en el Ejemplo 142 y 3-amino-2,2 metil-1-propanol, el

compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 77%. Polvo amorfo.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.48-0.85 (6H, m), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.97 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.57-3.35 (5H, m), 4.22-4.67 (4H, m), 4.84 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.72 (1H, d, $J = 21.6$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.27-7.45 (5H, m).

[Ejemplo 160]

N-(2-hidroxipropil)-N'-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo obtenido en el Ejemplo 142 y 1-amino-2-propanol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 58%. Punto de fusión: 171-182°C (etanol-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, br s), 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.97 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.60-3.50 (4H, m), 3.83 (1H, br s), 4.42 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz), 4.74 (1H, brs), 4.83 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.65 (1H, br s), 7.07 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.27-7.48 (5H, m).

[Ejemplo 161]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 291, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como

en el Ejemplo 1. Rendimiento: 81%. Punto de fusión: 151-152°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.90 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 11.4, 1.8 Hz), 3.92 (1H, dd, J = 11.4, 8.4 Hz), 4.64 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.51 (1H, br s), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.03 (1H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 162]

N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 161, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 259. Rendimiento: 55%. Punto de fusión: 207-208°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.86 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.32 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.13 (1H, dd, J = 11.1, 2.1 Hz), 3.92 (1H, dd, J = 11.1, 8.7 Hz), 4.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.61 (1H, br s), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 163]

N-(7-Formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 161, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 20. Rendimiento: 65%. Punto de

fusión: 134-140°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.99 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.55 (3H, s), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 11.4, 1.8$ Hz), 3.83 (1H, dd, $J = 11.4, 9.0$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.64 (1H, br s), 7.00 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 10.5 (1H, s).

[Ejemplo 164]

N-(7-Etil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Al bromuro de metilmagnesio (1.0 M, solución THF, 10 mL, 10 mmol) se le agregó a 0°C N-(7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (600 mg, 1.42 mmol) obtenida en el Ejemplo 163 y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se agregó al agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido en ácido trifluoroacético (3 mL) se le agregó con trietilailano enfriado en hielo (1.0 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, al residuo se le agregó una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa y la capa acuosa se hizo alcalina, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de

gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4) para obtener 345 mg (rendimiento: 57%) del compuesto del título. Punto de fusión: 172-173°C (hexano-acetato de etilo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.18 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.89 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.66 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.12 (1H, dd, $J = 11.4, 1.8$ Hz), 3.87 (1H, dd, $J = 11.4, 8.7$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.51 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 165]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-propil-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-formil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 163 y bromuro de etilmagnesio, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 164. Rendimiento: 22%. Punto de fusión: 159-160°C (hexano-acetato de etilo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.12 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.50-1.70 (2H, m), 1.89 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.61 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.11 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.86 (1H, dd, $J = 14.4, 8.4$ Hz), 4.69 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz), 6.53 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 166]

N-(7-Acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

1820
1855

Usando N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 161, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 38. Rendimiento: 69%. Punto de fusión: 218-219°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.94 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.57 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.15 (1H, dd, J = 11.1, 1.8 Hz), 3.87 (1H, dd, J = 11.1, 8.4 Hz), 4.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.63 (1H, br s), 7.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 167]

N-(7-Etil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-1-óxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una mezcla de N-(7-etil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (225 mg, 0.512 mmol) obtenida en el Ejemplo 164 y carbonato ácido de sodio (65 mg, 1.01 mmol) en diclorometano (10 mL) se le agregó ácido m-cloroperbenzoico (124 mg, 0.716 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. A la solución de reacción se le agregó una solución de sulfato ácido de sodio, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener 50 mg (rendimiento: 22%) del compuesto del título. Punto de fusión: 195-196°C (diel ester-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.18 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.72 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 2.32 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 2.87-2.98 (2H, m), 3.04-3.17 (1H, m), 3.26 (1H, dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz), 3.55 (1H, dd, $J = 13.8, 7.2$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.82 (1H, br s).

[Ejemplo 168]

N-(7-Acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-1-óxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una mezcla de N-(7-acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (960 mg, 2.19 mmol) obtenida en el Ejemplo 166 y carbonato ácido de sodio (276 mg, 3.29 mmol) en diclorometano (20 mL) se le agregó ácido m-cloroperbenzoico (530 mg, 3.07 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. A la solución de reacción se le agregó una solución de sulfato ácido de sodio, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener 123 mg (rendimiento: 12%) del compuesto del título como un isómero de baja polaridad. Punto de fusión: $214\text{-}216^\circ\text{C}$ (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.98 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.71 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.15 (1H, dd, $J = 14.4, 2.1$ Hz), 3.70 (1H, dd, $J = 14.4, 8.7$ Hz), 4.72 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.81

(1H, br s), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 169]

N-(7-Acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-1-óxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

El residuo tratado en la misma manera como se describe en el Ejemplo 168 se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener 274 mg (rendimiento: 28%) del compuesto del título como un isómero de alta polaridad. Punto de fusión: 214-215°C (hexano-acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.84 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.30 (2H, s), 2.65 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.30-3.40 (1H, m), 3.56 (1H, dd, $J = 13.2, 7.5$ Hz), 5.07 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (1H, br s).

[Ejemplo 170]

N-(7-Bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-1,1-dióxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una mezcla de N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (560 mg, 1.41 mmol) obtenida en el Ejemplo 161 y polvo de hierro (5.2 mg, 0.094 mmol) en diclorometano (10 mL) se le agregó bromo (225 mg, 1.41 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El agua se vació en la mezcla de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con una solución de carbonato

ácido de sodio acuosa y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido y carbonato ácido de sodio (150 mg, 1.79 mmol) en diclorometano (5 mL) se le agregó ácido m-cloroperbenzoico (161 mg, 1.01 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le agregó una solución de sulfato ácido de sodio, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener 393 mg (rendimiento: 55%) del compuesto del título. Punto de fusión: 211-213°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.10 (9H, s), 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.86 (3H, s), 2.28 (2H, s), 2.36 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.47 (1H, dd, J = 13.8, 2.4 Hz), 3.95 (1H, dd, J = 13.8, 9.6 Hz), 4.65 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.07 (1H, br s), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 171]

N-(7-Acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-1,1-dióxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una mezcla de la diaestereomezcla de N-(7-acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-1-óxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (540 mg, 1.19 mmol) obtenida en el Ejemplo 168 y 169, y carbonato ácido de sodio (150 mg, 1.79 mmol) en diclorometano (5 mL) se le agregó ácido m-

cloroperbenzoico (287 mg, 1.67 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le agregó una solución de sulfato ácido de sodio, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener 320 mg (rendimiento: 57%) del compuesto del título. Punto de fusión: 184-186°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.92 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.32 (2H, s), 2.68 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 14.4, 2.4 Hz), 3.86 (1H, dd, J = 14.4, 9.3 Hz), 4.71 (1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 7.00-7.21 (5H, m).

[Ejemplo 172]

N-(7-Etil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-1,1-dióxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una mezcla de N-(7-etil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (225 mg, 0.512 mmol) obtenida en el Ejemplo 164 y carbonato ácido de sodio (250 mg, 0.590 mmol) en diclorometano (20 mL) se le agregó ácido m-cloroperbenzoico (283 mg, 1.65 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le agregó una solución de sulfato ácido de sodio, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera

saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener 74 mg (rendimiento: 28%) del compuesto del título. Polvo amorfo.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.86 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.07 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 3.12 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.87 (1H, dd, $J = 13.5, 9.6$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.86 (1H, br s), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 173]

N-(3-(3-formilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Una solución mezclada de N-(3-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (910 mg, 2.15 mmol) obtenida en el Ejemplo 73 y ácido piridin p-toluensulfónico (25 mg) en acetona (20 mL)-agua (1.5 mL) se puso a reflujo con calentamiento durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida para obtener 784 mg (rendimiento: 95%) del compuesto del título. Punto de fusión: 178-179°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.83 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.25 (2H, s), 4.41 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.64 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.87 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.52 (1H, br s), 7.39-7.48 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.72-7.76 (1H,

m), 9.97 (1H, s).

[Ejemplo 174]

N-(3-(4-Formilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-(4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 82, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 173. Rendimiento: 95%. Punto de fusión: 195-196°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.83 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.25 (2H, s), 6.51 (1H, br s), 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.97 (1H, s).

[Ejemplo 175]

N-(3-(4-(1-Hidroxietil)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-(4-formilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el ejemplo 174 y bromuro de metilmagnesio, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como Ejemplo 22. Rendimiento: 93%. Punto de fusión: 144-145°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.47 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.78 (1H, br s), 1.83 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (2H, s), 4.39 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.54 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.79-4.90 (2H, m), 6.50 (1H, br s), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 176]

N-(3-(4-Acetilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-(4-(1-hidroxietil)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 175, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 32. Rendimiento: 65%. Punto de fusión: 181-182°C (THF-éter de diisopropilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.82 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.57 (3H, s), 4.40 (1H, dd, J = 4.5, 9.0 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 4.5, 9.0 Hz), 4.86 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.51 (1H, br s), 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[Ejemplo 177]

(2E)-3-(3-(5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)fenil)acrilato de etilo

A una solución de hidruro de sodio (una dispersión al 60% en parafina líquida, 79 mg, 1.98 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de argón acetato de dietilfosfono etilo (444 mg, 1.98 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se le agregó gota a gota a 0°C una solución de N-(3-(3-formilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (684 mg, 1.80 mmol) obtenida en el Ejemplo 173 en DMF (5 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se entibió hasta temperatura ambiente, se le agregó al agua y el producto se extrajo con acetato de etilo-THF. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio

anhidro, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida para obtener 750 mg (rendimiento: 93%) del compuesto del título. Punto de fusión: 199-200°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.33 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.83 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.25 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.39 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.54 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.84 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.38 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.50 (1H, br s), 7.14 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 15.3$ Hz).

[Ejemplo 178]

(2E)-3-(4-(5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)fenil)acrilato de etilo

Usando N-(3-(4-formilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 174, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 177. Rendimiento: 81%. Punto de fusión: 176-177°C (acetato de etilo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.33 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.84 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.25 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.84 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.38 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 6.51 (1H, br s), 7.15 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 13.8$ Hz).

[Ejemplo 179]

(2E)-3-(4-(5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)fenil)but-2-enoato de etilo

Usando N-(3-(4-acetilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 176, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 177. Rendimiento: 75%. Punto de fusión: 179-180°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.84 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.54 (3H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 4.5, 9.0 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 4.5, 9.0 Hz), 4.84 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.09 (1H, s), 6.49 (1H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[Ejemplo 180]

3-(3-(5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)fenil)propanoato de etilo

Una solución mezclada de (2E)-3-(3-(5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)fenil)acrilato de etilo (400 mg, 0.89 mmol) obtenida en el Ejemplo 177 y paladio en carbono al 10% (contenido de agua: 50%, 40 mg) en etanol (3 mL)-acetato de etilo (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener 326 mg (rendimiento: 81%) del compuesto del título. Punto de fusión: 136-138°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.82 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.57 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.39 (1H, dd, J = 4.5, 9.0 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 4.5, 9.0 Hz), 4.84 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.50

(1H, br s), 7.14 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.24-7.31 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 15.3 Hz).

[Ejemplo 181]

3-(4-(S-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)fenil)propanoato de etilo

Usando (2E)-3-(4-(S-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)fenil)acrilato de etilo obtenido en el Ejemplo 178, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 180. Rendimiento: 84%. Punto de fusión: 103-105°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.22 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.82 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.58 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.11 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.38 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.81 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.49 (1H, br s), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 182]

3-(4-(S-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)fenil)butanoato de etilo

Usando (2E)-3-(4-(S-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)fenil)but-2-enoato de etilo obtenido en el Ejemplo 179, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 180. Rendimiento: 76%. Punto de fusión: 100-101°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.17 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.26

(3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.83 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.44-2.60 (2H, m), 3.18-3.30 (1H, m), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.39 (1H, dd, $J = 4.8, 9.0$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 4.8, 9.0$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.49 (1H, br s), 7.05 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo 183]

N-(3-(4-acetil-3-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de N-(3-(3-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (1.0 g, 2.62 mmol) obtenida en el Ejemplo 72 en diclorometano (20 mL) se le agregó a -50°C bajo una atmósfera de argón cloruro de aluminio (769 mg, 5.77 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. A la solución de reacción se le agregó gota a gota a la misma temperatura cloruro de acetilo (0.62 mL, 8.65 mmol) y la mezcla resultante se entibió hasta temperatura ambiente. La solución de reacción se le agregó al agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para obtener 993 mg (rendimiento: 89%) del compuesto del título. Punto de fusión: $131-133^{\circ}\text{C}$ (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.84 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.58 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.39 (1H, dd, $J = 4.8, 9.0$ Hz), 4.58 (1H, dd, $J = 4.8, 9.0$ Hz), 4.85 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.54 (1H, br s), 6.72 (1H, s), 6.76 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 184]

N-(3-(4-isopropenil-3-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de tert-butoxido de potasio (818 mg, 7.29 mmol) en tolueno (45 mL) se le agregó yoduro de metil trifenilfosfonio (2.94 g, 7.29 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 1 hora bajo una atmósfera de argón. A la solución de reacción se le agregó N-(3-(4-acetil-3-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (2.32 g, 5.48 mmol) obtenida en el Ejemplo 183 y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2 horas. Se le agregó agua a la solución de reacción, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 2:3) para obtener 1.93 g (rendimiento: 84%) del compuesto del título. Punto de fusión: 186-187°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.87 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.26 (2H, s), 3.76 (3H, s), 4.42 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.83 (1H, t, J = 9.0 Hz), 5.03 (1H, s), 5.11 (1H, s), 6.51 (1H, br s), 6.64-6.67 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.5 Hz).

[Ejemplo 185]

N-(3-(4-Isopropil-3-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-

1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Una solución mezclada de N-(3-(4-isopropenil-3-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (1.93 g, 4.58 mmol) obtenida en el Ejemplo 184 y paladio en carbono al 10% (contenido de agua: 50%, 193 mg) en etanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar 1.80 g (rendimiento: 93%) del compuesto del título. Punto de fusión: 170-171°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.17 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.86 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.25 (2H, s), 3.24 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.75 (3H, s), 4.42 (1H, dd, J = 5.1, 9.0 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 5.1, 9.0 Hz), 4.85 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.50 (1H, br s), 6.61 (1H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.1 Hz) 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 186]

N-(3-(3-Hidroxil-4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de N-(3-(4-isopropil-3-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (500 mg, 1.18 mmol) obtenida en el Ejemplo 185 en diclorometano (5 mL) se le agregó gota a gota a -70°C bajo una atmósfera de argón el tribromuro de boro (1.0 M, solución de diclorometano, 2.36 mL, 2.36 mmol) y la mezcla resultante se entibió gradualmente hasta temperatura ambiente. Se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para obtener 465 mg (rendimiento: 96%) del compuesto del título. Punto de fusión: 220-221°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.10 (9H, s), 1.17 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.81 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.24 (2H, s), 3.15 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.30-4.45 (2H, m), 4.74 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.42 (1H, br s), 6.61 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.87 (1H, br s), 7.03 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 1H no identificado.

[Ejemplo 187]

N-(2-Hidroxi-4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 74, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 186. Rendimiento: 98%. Punto de fusión: 265-266°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.18 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.90 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.78 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.42 (1H, dd, $J = 9.9, 13.8$ Hz), 4.75-4.85 (2H, m), 5.26 (1H, br), 6.53 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 188]

(5-(5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)-2-isopropilphenoxi)acetato de etilo

Una solución mezclada de N-(3-(3-hidroxi-4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (500 mg, 1.22 mmol) obtenida en el Ejemplo 186, bromoacetato de etilo (245 mg, 1.47 mmol), carbonato de potasio (253 mg, 1.83 mmol) y yoduro de potasio (10 mg) en acetona (10 mL) se calentó durante 16 horas bajo una atmósfera de argón. Se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para obtener 548 mg (rendimiento: 91%) del compuesto del título. Punto de fusión: 149-150°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.84 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 3.34 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.21 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.38 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.49 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.55 (2H, s), 4.80 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.47 (1H, s), 6.50 (1H, br s), 6.72 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.8 Hz).

[Ejemplo 189]

N-((3-(4-isopropil)-3-(2-oxopropoxi)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-(3-hidroxi-4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 186 y cloroacetona, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 188. Rendimiento: 82%. Punto de fusión: 133-135°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.85 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.28 (3H, s), 3.34 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.39 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.44 (2H, s), 4.50 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.39 (1H, s), 6.52 (1H, s), 6.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

[Ejemplo 190]

(2-(5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)-5-isopropilfenoxi)acetato de etilo

Usando N-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 187, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 188. Rendimiento: 90%. Punto de fusión: 183-184°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.14 (9H, s), 1.19 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.90 (3H, s), 2.16 (6H, s), 2.27 (2H, s), 2.82 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.26 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.38 (1H, dd, $J = 3.9, 9.0$ Hz), 4.68 (2H, s), 4.83 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.97 (1H, dd, $J = 3.9, 9.0$ Hz), 6.53 (1H, br s), 6.58 (1H, s), 6.69 (2H, s).

[Ejemplo 191]

N-((4-Isopropil-3-(2-metoxietoxi)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Una solución mezclada de N-(3-(3-hidroxi-4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (200 mg, 0.49 mmol) obtenida en el Ejemplo 186, éter de 2-bromoetil metilo (0.069 mL, 0.49 mmol), carbonato de potasio (135 mg, 0.98 mmol) y yoduro de

potasio (10 mg) en acetonitrilo (5 mL) se calentó durante 16 horas bajo una atmósfera de argón. Se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo:hexano = 2:3) para obtener 176 mg (rendimiento: 77%) del compuesto del título. Punto de fusión: 155-156°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.18 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.85 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 3.28 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.44 (3H, s), 3.70-3.77 (2H, m), 4.02-4.06 (2H, m), 4.41 (1H, dd, $J = 4.8, 8.7$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J = 4.8, 8.7$ Hz), 4.82 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.49 (1H, br s), 6.60 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

[Ejemplo 192]

N-((4-Isopropil-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il))-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il))-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 187, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 191. Rendimiento: 59%. Punto de fusión: 119-120°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.88 (3H, s), 2.15 (6H, s), 2.27 (2H, s), 2.83 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.45 (3H, s), 3.70-3.78 (2H, m), 4.14-4.18 (2H, m), 4.36 (1H, dd, $J = 4.2, 8.7$ Hz), 4.83 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 4.91 (1H, dd, $J = 4.2, 8.7$ Hz), 6.55 (1H, br s), 6.65-6.75

(3H, m).

[Ejemplo 193]

N-(3-(3-(2-Hidroxietoxi)-4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de (5-(5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)-2-isopropilphenoxi)acetato de etilo (200 mg, 0.49 mmol) obtenida en el Ejemplo 188 en THF (5 mL) se le agregó con enfriamiento en hielo borotetrahidruro de litio (43 mg, 2.00 mmol). La solución de reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 60 horas. La solución de reacción se le agregó al hielo y se le agregó agua a la solución de reacción, y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para obtener 157 mg (rendimiento: 71%) del compuesto del título. Punto de fusión: 155-156°C. (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.18 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.86 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.26 (2H, s), 3.25 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.80-3.93 (2H, m), 4.00-4.04 (2H, m), 4.40 (1H, dd, $J = 4.8, 9.0$ Hz), 4.50-4.58 (1H, m), 4.82 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.54 (1H, br s), 6.58 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 1H no identificado.

[Ejemplo 194]

N-(3-(3-(3-hidroxipropil)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(3-(5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)fenil)propanoato de etilo obtenida en el Ejemplo 180, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 193. Rendimiento: 95%. Polvo amorfo.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.79 (3H, s), 1.79-1.92 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.57-2.70 (2H, m), 3.53 (2H, br), 4.39 (1H, dd, $J = 5.1, 9.0$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 5.1, 9.0$ Hz), 4.86 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.56 (1H, br s), 6.91 (1H, br s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 1H no identificado.

[Ejemplo 195]

N-(3-(4-(3-hidroxipropil)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-(5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)fenil)propanoato de etilo obtenida en el Ejemplo 181, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 193. Rendimiento: 77%. Punto de fusión: 119-120°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.80-1.90 (5H, m), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.65 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.64 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.39 (1H, dd, $J = 4.8, 9.0$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 4.8, 9.0$ Hz), 4.82 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.56 (1H, br s), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 1H no identificado.

[Ejemplo 196]

N-(3-(4-(3-hidroxil-1-metilpropil)fenil)-4,6,7-trimetil-

1810
1815

2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-(5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)fenil)butanoato de etilo obtenida en el Ejemplo 182, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 193. Rendimiento: 85%. Punto de fusión: 145-147°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.24 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.76-1.90 (2H, m), 1.84 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.80-2.90 (1H, m), 3.54 (2H, br), 4.41 (1H, dd, $J = 4.8, 9.0$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 4.8, 9.0$ Hz), 4.82 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.49 (1H, br s), 7.05 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 1H no identificado.

[Ejemplo 197]

N-((4-Isopropil-2-(2-hidroxietoxi)-4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il))-3,3-dimetilbutanamida

Usando 2-(5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)-5-isopropilfenoxi)acetato de etilo obtenida en el Ejemplo 190, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 193. Rendimiento: 79%. Polvo amorfo.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.87 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.70-3.78 (2H, m), 3.93-4.00 (2H, m), 4.54 (1H, dd, $J = 4.5, 8.1$ Hz), 4.66 (1H, dd, $J = 4.5, 8.1$ Hz), 4.80 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.49 (1H, br s), 6.66 (1H, s), 6.74 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 1H no

identificado.

[Ejemplo 198]

Ácido 3-(4-(5-((3,3-Dimetilbutanoil)amino)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)fenil)butanoico

3-(4-(5-((3,3-dimetilbutanoil)amino)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)fenil)butanoato de etilo (150 mg, 0.32 mmol) obtenida en el Ejemplo 182, solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N (2 mL) y THF (3 mL) - metanol (3 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se le agregó ácido clorhídrico para hacer la solución ácida, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para obtener 107 mg (rendimiento: 74%) del compuesto del título. Punto de fusión: 209-210°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.28 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.81 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.48-2.62 (2H, m), 3.15-3.26 (1H, m), 4.38-4.42 (1H, m), 4.51 (1H, dd, J = 4.2, 8.7 Hz), 4.81 (1H, t, J = 8.7 Hz), 6.53 (1H, br s), 7.05 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.8 Hz), 1H no identificado.

[Ejemplo 199]

N-(3-(4-(1-Hidroxi-1-metiletil)fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-(4-acetilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el

Ejemplo 176 y bromuro de metilmagnesio, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 22. Rendimiento: 42%. Punto de fusión: 132-134°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.55 (6H, s), 1.73 (1H, br s), 1.84 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.25 (2H, s), 4.41 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 4.8, 9.0 Hz), 4.82 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.53 (1H, br s), 7.10 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 200]

4,4,4-Trifluoro-N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Una solución mezclada de 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (200 mg, 0.68 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 30, ácido 4,4,4-trifluorobutanoico (116 mg, 0.82 mmol), N-hidroxibenzotriazol (111 mg, 0.82 mmol), clorohidrato de (3-(dimetilamino)propil)etilcarbodiimida (196 mg, 1.02 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (25 mg, 0.2 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo:hexano = 3:7) para obtener 194 mg (rendimiento: 68%) del compuesto del título. Punto de fusión: 206-207°C (THF-éter de diisopropilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.81 (3H, s),

1.96-2.35 (8H, m), 2.38-2.62 (2H, m), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.42 (1H, dd, $J = 4.8, 9.0$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 4.8, 9.0$ Hz), 4.86 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.61 (1H, s), 7.00-7.05 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m).

[Ejemplo 201]

N'-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N²,N²-dimetilglicina amida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 30 y N,N-dimetilglicina, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 200. Rendimiento: 40%. Punto de fusión: 95-96°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.84 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.40 (6H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.11 (2H, s), 4.42 (1H, dd, $J=4.5, 9.0$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.83 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.45 (1H, br s).

[Ejemplo 202]

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2,2-dimetilpropanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 30 y cloruro de pivaloilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 76%. Punto de fusión: 177-178°C (acetato de etilo-hexano).

¹H -RMN (CDCl₃) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.31 (9H, s), 1.80 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.38-4.43 (1H, m), 4.48-4.54 (1H, m), 4.81 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.75

(1H, br), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 203]

N-(7-Acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)formamida

Usando N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)formamida obtenida en el Ejemplo 58 y cloruro de acetilo, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 38. Rendimiento: 48%. Punto de fusión: 177-179°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, m), 1.88 y 1.94 (3H), 2.25 y 2.28 (3H), 2.59 y 2.61 (3H), 2.81-2.85 (1H, m), 4.43-4.58 (2H, m), 4.88-4.98 (1H, m), 6.63 y 6.66 (1H), 7.01-7.05 (2H, m), 7.13-7.18 (2H, m), 7.92 y 8.39 (1H).

[Ejemplo 204]

N-(7-Acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N'-(tert-butil)urea

7-Acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (711 mg, 2.2 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 344 se disolvió en N,N-dimetilacetamida (10 mL), a la solución de reacción se le agregó isocianato de tert-butilo (0.30 mL, 2.64 mmol) a temperatura ambiente, y luego la mezcla se calentó a 60°C. La mezcla se calentó durante 16 horas, a la mezcla se agregó además isocianato de tert-butilo (0.30 mL, 2.64 mmol), y luego la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vació en agua, y el producto se extrajo con etil acetato. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y

luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 70 mg (rendimiento: 12%) del compuesto del título. Punto de fusión: 207-208°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20-1.18 (15H, m), 1.92 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.88 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 3.98 (1H, br), 4.50-4.59 (2H, m), 4.90-4.98 (1H, m), 5.28 (1H, br), 7.00 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

[Ejemplo 205]

N-(ciclohexil)-N'-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando 2,2,2,-tricloroetil (3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato obtenida en el Ejemplo 138 y ciclohexilamina, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 92%. Punto de fusión: 210-211°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.78-1.17 (3H, m), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.21-1.38 (2H, m), 1.50-1.67 (3H, m), 1.78-1.88 (4H, m), 2.14-2.20 (7H, m), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.61 (1H, br), 3.98 (1H, br), 4.42-4.47 (1H, m), 4.51-4.57 (1H, m), 4.86 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.42 (1H, s), 6.99 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

[Ejemplo 206]

(7-acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Usando 7-acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 344 y cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 138. Rendimiento: 91%. Punto de fusión: 186-189°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.93 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.47-4.59 (2H, m), 4.75-4.96 (3H, m), 6.16 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

[Ejemplo 207]

N-(7-acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N'-(3-hidroxipropil)urea

Usando (7-acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo obtenido en el Ejemplo 206 y 3-hidroxipropilamina, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 59%.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.57 (2H, br), 1.93 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.33 (2H, br), 3.58 (2H, br), 4.50-4.59 (3H, m), 4.92 (1H, t, $J = 10.3$ Hz), 5.52 (1H, br), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 208]

N-(tert-butil)-N'-(3-(4-isopropilfenil)-7-(1-hidroxietil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

A una solución de N-(7-acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N'-(tert-butil)urea

(718 mg, 1.7 mmol) obtenida en el Ejemplo 204 en metanol (10 mL) se le agregó borohidruro de sodio (64.3 mg, 1.7 mmol) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 115 mg (rendimiento: 16%) del compuesto del título tiene una alta polaridad de 2 isómeros. Punto de fusión: 212-214°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.20-1.27 (15H, m), 1.52-1.58 (3H, m), 1.89 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 7.0 Hz), 3.57 (1H, br), 4.03 (1H, br), 4.47-4.57 (2H, m), 4.88-4.97 (1H, m), 5.01-5.08 (1H, m), 5.26 (1H, br), 6.98 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz).

[Ejemplo 209]

N-(tert-Butil)-N'-(3-(4-isopropilfenil)-7-etil-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando N-(tert-butil)-N'-(3-(4-isopropilfenil)-7-(1-hidroxietil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea obtenida en el Ejemplo 208, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 23. Rendimiento: 53%. Punto de fusión: 207-209°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12-1.30 (18H, m), 1.87 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.61-2.72 (2H, m), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.00 (1H, br), 4.42-4.46 (1H, m), 4.50-4.56 (1H, m), 4.86 (1H, t, J = 9.0 Hz), 5.28 (1H, br), 6.98 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.11

(2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 210]

N-(7-Acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N'-(2-hidroxietil)urea

Usando (7-acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo obtenido en el Ejemplo 206 y 2-hidroxietilamina, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 143. Rendimiento: 66%.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.94 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.80-2.97 (2H, m), 3.32 (2H, br), 3.63 (2H, br), 4.49-4.57 (2H, m), 4.63 (1H, br), 4.92 (1H, t, J = 10.1 Hz), 5.63 (1H, br), 7.01 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 211]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-(3-(1-pirrolidinil)fenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 35 y ácido (3-(1-pirrolidinil)fenil)borónico, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 17%. Punto de fusión: 206-207°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.13 (9H, s), 1.24 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.92 (3H, s), 1.95-2.04 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.26 (2H, d, J = 1.4 Hz), 2.87 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.23-3.33 (4H, m), 4.36 (1H, dd, J = 5.2, 8.7 Hz), 4.57 (1H, dd, J = 5.2, 9.2

Hz), 4.79 (1H, dd, $J = 8.7, 9.2$ Hz), 6.48-6.65 (4H, m), 7.11 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27 (1H, t, $J = 7.7$ Hz).

[Ejemplo 212]

N-(7-(4-(Dimetilamino)fenil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 35 y ácido (4-(dimetilamino)fenil)borónico, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 17%. Punto de fusión: 180-181°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.23 (6H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.92 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.27 (2H, d, $J = 1.4$ Hz), 2.87 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 2.98 (6H, s), 4.38 (1H, dd, $J = 4.9, 8.5$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J = 4.9, 9.4$ Hz), 4.79 (1H, dd, $J = 8.5, 9.4$ Hz), 6.50 (1H, s), 6.80 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 7.7$ Hz).

[Ejemplo 213]

N-(7-(6-(Dimetilamino)piridin-3-il)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 35 y ácido (6-(dimetilamino)piridin-3-il)borónico, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 26%. Punto de fusión: 217-220°C (acetato de etilo-hexano).

1885
1850

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.92 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.26 (2H, d, $J = 1.4$ Hz), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.12 (6H, s), 4.38 (1H, dd, $J = 4.9, 8.8$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 4.9, 9.4$ Hz), 4.79 (1H, dd, $J = 8.8, 9.4$ Hz), 6.53 (1H, s), 6.59 (1H, dd, $J = 0.8, 8.8$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 2.3, 8.8$ Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 0.8, 2.3$ Hz).

[Ejemplo 214]

N-(7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 292, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 66%. Punto de fusión: 185-186°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.19 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.27 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.07 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.30 (3H, s), 2.80-2.90 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.40-3.55 (1H, m), 3.93 (2H, m), 4.20 (1H, dd, $J = 3.3, 8.7$ Hz), 4.55 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.51 (1H, brs), 7.07 (4H, s).

[Ejemplo 215]

N-(3-etil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-etil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 293, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 53%. Punto de

fusión: 156-157°C (hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.13 (9H, s), 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.50-1.61 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.83 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.24-3.33 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.37 (1H, dd, J = 3.0, 9.0 Hz), 4.48 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.50 (1H, br s), 7.06 (4H, s).

[Ejemplo 216]

N-(7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-3-propil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-3-propil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 294, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 57%. Punto de fusión: 144-145°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.13 (9H, s), 1.19 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.30-1.43 (2H, m), 1.50-1.63 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.83 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.30-3.41 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.35 (1H, dd, J = 3.3, 9.0 Hz), 4.46 (1H, t, J = 8.7 Hz), 6.48 (1H, br s), 7.05 (4H, s).

[Ejemplo 217]

N-(3-isopropil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-isopropil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 295, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 88%. Polvo amorfo.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.73 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.99 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.19 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.06 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.82 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.31-3.36 (1H, m), 3.85 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.96 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.35 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.49 (1H, dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz), 6.48 (1H, brs), 7.04 (4H, s).

[Ejemplo 218]

N-(7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando 7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 298 y cloruro de n-butanilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 81%. Punto de fusión: 168-169°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.72-1.89 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.36 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.15 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 3.92 (2H, s), 4.55 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.55 (1H, br s), 7.06 (4H, s).

[Ejemplo 219]

N-(7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)propanamida

Usando 7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 298 y cloruro de n-propanilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 78%. Punto de fusión: 177-178°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.41 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.78-2.98 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.15 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 3.92 (2H, s), 4.56 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.56 (1H, br s), 6.99-7.10 (4H, m).

[Ejemplo 220]

N-(7-(1-(4-isopropilfenil)vinil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)pentanamida

Usando 7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 298 y cloruro de n-pentanoilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 82%. Punto de fusión: 172-173°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.33-1.53 (2H, m), 1.69-1.79 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.39 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.78-2.88 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.18 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.92 (2H, s), 4.56 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.54 (1H, br s), 7.01-7.13 (4H, m).

[Ejemplo 221]

(4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo

Usando 4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 297, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 59. Rendimiento: 96%. Punto de fusión: 121-122°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, br), 2.14 (3H, s), 2.20 (3H, s),

1889
3.09 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 4.54 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 5.73 (1H, br s), 6.50 (1H, s).

[Ejemplo 222]

(7-bromo-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo

Usando (4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo 221, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 66. Rendimiento: 93%. Punto de fusión: 176-177°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, br), 2.13 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.23 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 4.66 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 5.83 (1H, br s).

[Ejemplo 223]

(7-(1-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)etil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo

A una solución de mezcla de (7-bromo-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo 222 (500 mg, 1.46 mmol) y cloruro ceroso (360 mg, 3.21 mmol) en THF (8 mL) se le agregó gota a gota a -78°C bajo una atmósfera de argón n-butililitio (solución de hexano 1.6 M, 2.0 mL, 3.21 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y luego a la solución de reacción se le agregó gota a gota una solución de 4-isopropilacetofenona (261 mg, 1.61 mmol) en THF (4 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y se elevó hasta temperatura ambiente. Se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera

saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 2:3) para obtener 118 mg (rendimiento: 19%) el compuesto del título. Punto de fusión: 185-186°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.46 (9H, br), 1.56 (3H, br s), 1.97 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.12 (2H, t, J = 8.7 Hz), 4.58 (2H, t, J = 8.7 Hz), 4.81 (1H, br s), 5.66 (1H, br s), 7.11 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.1 Hz).

{Ejemplo 224}

N-(7-(1-(4-isopropilfenil)etil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

A una solución de mezcla de 7-(1-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)etil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo (120 mg, 0.28 mmol) obtenido en el Ejemplo 223 en ácido trifluoroacético (1.5 mL) se le agregó gota a gota trietilsilano (66 mg, 0.56 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida para obtener N-(7-(1-(4-isopropilfenil)etil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)amina. A una solución del compuesto y trietilamina (0.047 mL, 0.34 mmol) en THF (3 mL) se le agregó gota a gota con enfriamiento en hielo de cloruro de n-butanilo (0.034 mL,

0.34 mmol). Se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida para obtener 62 mg (rendimiento: 58%) del compuesto del título. Punto de fusión: 152-153°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.66 (3H, d, $J = 7.5$ Hz), 1.71-1.89 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.36 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.09 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 4.43-4.60 (3H, m), 6.52 (1H, br s), 7.07 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 225]

N-(7-(1-(4-isopropilfenil)etil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando (7-(1-hidroxil-1-(4-isopropilfenil)etil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo 223 y cloruro de tert-butilacetilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 224. Rendimiento: 61%. Punto de fusión: 189-190°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.66 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.05 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.09 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 4.40-4.55 (3H, m), 6.47 (1H, br s), 7.07 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 226]

N-(7-(1-(4-isopropilfenil)vinil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando (7-(1-(4-isopropilfenil)vinil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 334, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 51%. Punto de fusión: 188-189°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.14 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.99 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.28 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.15 (2H, t, J = 8.7 Hz), 4.51 (2H, t, J = 8.7 Hz), 5.14 (1H, s), 5.92 (1H, s), 6.53 (1H, br s), 7.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 227]

N-(tert-butil)-N'-(7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando 7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 298 y tert-butilamina, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 47. Rendimiento: 83%. Punto de fusión: 197-198°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.24 (9H, s), 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.78-2.88 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.17 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.94 (2H, s), 4.04 (1H, br s), 4.60 (2H, t, J = 8.4 Hz), 5.30 (1H, br s), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 228]

N-(2-hidroxietil)-N'-(7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-

dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando 7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 298 y 2-hidroxietilamina, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 47. Rendimiento: 80%. Punto de fusión: 176-177°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.78-2.88 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.06 (1H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.16 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.28-3.34 (2H, m), 3.60-3.66 (2H, m), 3.94 (2H, br s), 4.60 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 4.65 (1H, br s), 5.64 (1H, s), 7.07 (4H, s).

[Ejemplo 229]

N-(7-(4-Isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de N-bencil-N-(3-bromo-4-cloroetoxi-5-(4-isopropilbencil)-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida (486 mg, 0.81 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 338 en THF (8 mL) se le agregó gota a gota a -50°C bajo una atmósfera de argón *n*-butillitio (solución de hexano 1.6 M, 0.56 mL, 0.89 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se entibió hasta temperatura ambiente, se le agregó agua a la solución de reacción, y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4) para obtener 186 mg (rendimiento: 47%) de N-bencil-N-(7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-2,3-

dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida. Una solución mezclada del compuesto (186 mg, 0.38 mmol) y paladio en carbono al 10% (contenido de agua: 50%, 19 mg) en ácido acético (2 mL) se agitó a 85°C durante 14 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de celite, y se le agregó agua al filtrado y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida para obtener 60 mg (rendimiento: 40%) del compuesto del título. Punto de fusión: 201-202°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.14 (9H, s), 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.08 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.83 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.15 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.92 (2H, s), 4.56 (2H, t, J = 5.7 Hz), 6.51 (1H, br s), 7.07 (4H, s).

[Ejemplo 230]

N-(3-Hidroximetil-7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de N-(4-(aliloxi)-3-bromo-5-(4-isopropilbencil)-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida (674 mg, 1.39 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 340 en diclorometano (7 mL) se le agregó con enfriamiento en hielo ácido m-cloroperbenzoico (239 mg, 1.39 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se le agregó a una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de

sulfato de sodio acuoso al 10%, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida para obtener N-(3-bromo-5-(4-isopropilbencil)-2,6-dimetilfenil-4-(oxiran-2-ilmetoxi)-3,3-dimetilbutanamida. A una solución del compuesto en THF (5 mL) se le agregó gota a gota a -78°C bajo una atmósfera de argón n-butilitio (solución de hexano 1.6 M, 0.83 mL, 1.33 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agregó al agua, y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4) para obtener 162 mg (rendimiento: 28%) del compuesto del título. Punto de fusión: $136-137^{\circ}\text{C}$ (THF-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.07 (9H, s), 1.19 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.07 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.82 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.50-3.76 (3H, m), 3.92 (2H, s), 4.48 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.61 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Hz), 6.52 (1H, br s), 7.05 (4H, s), 1H no identificado.

[Ejemplo 231]

N-(4,6-Dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 4,6-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 358, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 97%. Punto de fusión: $158-159^{\circ}\text{C}$ (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.85 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.24 (2H, s), 4.41 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz), 4.85 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 6.45 (1H, br s), 6.63 (1H, s), 7.09-7.30 (5H, m).

[Ejemplo 232]

N-(7-Formil-4,6-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(4,6-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 231, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 20. Rendimiento: 74%. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.91 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.53 (3H, s), 4.53-4.62 (2H, m), 5.00 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz), 6.45 (1H, br s), 7.13 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.20-7.35 (3H, m), 10.5 (1H, s).

[Ejemplo 233]

N-(7-(4-isopropilbencil)-4,6-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una mezcla de magnesio (119 mg, 4.91 mmol) y una cantidad catalítica de yodo se le agregó gota a gota bajo una atmósfera de argón una solución de 4-isopropil-1-bromobenceno (978 mg, 4.91 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la solución de reacción se le agregó gota a gota una solución de N-(7-formil-4,6-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (200 mg, 0.547 mmol) obtenida en el Ejemplo 232 en THF (5 mL) y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se le agregó al hielo y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2) para obtener N-(7-(hidroxí(4-isopropilfenil)metil)-4,6-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-

dimetilbutanamida. A una mezcla del compuesto y ácido trifluoroacético (5 mL) se le agregó con trietilsilano enfriado en hielo (0.161 mL, 1.01 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, al residuo se le agregó una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso y la capa acuosa se hizo alcalina, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4:1) y se cristalizó del hexano para obtener 70 mg (rendimiento: 28%) del compuesto del título. Punto de fusión: 137-141°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.10 (9H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.85 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.00 (2H, s), 4.42 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 13.8, 4.8 Hz), 4.85 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.45 (1H, br s), 7.03-7.35 (9H, m).

[Ejemplo 234]

N-(3-Hidroxí-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de 3,3-dimetil-N-(2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida (1.0 g, 3.15 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 63 en metanol (100 mL) se le agregó borohidruro de sodio (238 mg, 6.30 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó de acetato de etilo para obtener 950 mg (rendimiento: 94%) del compuesto del título. Punto de fusión: 204-206°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.15 (9H, s), 1.29 (3H, s), 1.49 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.30 (2H, s), 4.70 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.61 (1H, br s), 1H no identificado.

[Ejemplo 235]

N-(3-hidroxí-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 65, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 234. Rendimiento: 92%. Punto de fusión: 184-185°C (THF-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.13 (9H, s), 1.32 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.81 (1H, brs), 2.13 (6H, s), 2.25 (2H, s), 4.73 (1H, brs), 6.79 (1H, brs), 7.34 (1H, s).

[Ejemplo 236]

(7-bromo-3-hidroxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo

Usando (7-bromo-2,2,4,6-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 66, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 234. Rendimiento: 98%. Punto de fusión: 187-188°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.28-1.71 (15H, m), 1.70 (1H, brs), 2.26 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.84 (1H, brs).

[Ejemplo 237]

(2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo

Una mezcla de N-bencil-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (4.1 g, 14.6 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 98, paladio en carbono al 10% (contenido de agua: 50%, 400 mg) y formiato de amonio (1.84 g, 29.2 mmol) en metanol (70 mL) se puso a reflujo con calentamiento durante 2 horas. El catalizador se filtró apagado, y el filtrado se destiló completamente bajo presión reducida. El agua y acetato de etilo se le agregaron al residuo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló completamente bajo presión reducida, y el residuo

obtenido se cristalizó de acetato de etilo-hexano para obtener 2.60 g de 2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilamina. Una solución del compuesto (2.60 g, 13.5 mmol) y bicarbonato de di-tert-butilo (6.20 mL, 27.0 mmol) en THF (50 mL) se puso a reflujo con calentamiento durante 16 horas. Se le agregó agua a la solución de reacción. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló completamente bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó de hexano-acetato de etilo para obtener 2.57 g (rendimiento: 60%) del compuesto del título. Punto de fusión: 121-123°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.45 (6H, s), 1.50 (9H, s), 2.11 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.90 (2H, s), 5.72 (1H, br s), 6.44 (1H, s).

[Ejemplo 238]

(7-bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo

Usando ácido (2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbámico obtenido en el Ejemplo 237, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 18. Rendimiento: 54%. Punto de fusión: 115-117°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.38-1.59 (15H, m), 2.08 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.01 (2H, s), 5.81 (1H, brs).

[Ejemplo 239]

N-(3-Hidroxil-2,2,6,7-tetrametil-3-(3-metilfenil)-2,3-dihidro-

1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida (303 mg, 1 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 en THF (10 mL) se le agregó gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de argón una solución de bromuro de 3-tolilmagnesio (1.0 M, 10 mL, 10 mmol) en THF, y la mezcla se entibió hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora y la solución de reacción se le agregó al hielo y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo-hexano para obtener 265 mg (rendimiento: 67%) del compuesto del título. Punto de fusión: 113-114°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.86 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.59 (3H, s), 2.18-2.22 (8H, m), 2.36 (3H, s), 2.40 (1H, brs), 6.80 (1H, brs), 7.10-7.20 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.35 (1H, s).

[Ejemplo 240]

N-(3-Hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-3-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Una solución de 2-cloroetilbenceno (648 mg, 4.6 mmol) en THF (5 mL) se le agregó gota a gota bajo una atmósfera de argón a una mezcla de magnesio (112 mg, 4.6 mmol) y una cantidad catalítica de yodo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se le agregó gota a gota una solución de 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-

oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida (300 mg, 0.98 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 en THF (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se le agregó al hielo y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 2:3) y se recrystalizó a partir de acetato de etilo-hexano para obtener 201 mg (rendimiento: 51%) del compuesto del título. Punto de fusión: 99-100°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.37 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.99-2.30 (1H, m), 2.80 (1H, dt, J = 12.9, 4.8 Hz), 2.97 (1H, dt, J = 12.9, 4.8 Hz), 6.77 (1H, brs), 7.15-7.31 (6H, m).

[Ejemplo 241]

N-(3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de 1-bromo-2-(trifluorometoxi)benceno (827 mg, 3.43 mmol) en THF (8 mL) se le agregó gota a gota a -78°C bajo una atmósfera de argón n-butilítio (1.59 M solución de hexano, 1.85 mL, 2.94 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se le agregó gota a gota a -78°C una solución de 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida (300 mg, 0.98 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 en THF (3 mL), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se entibió hasta temperatura ambiente y

se agitó durante 1 hora, y se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 2:3), y luego se recristalizó del acetato de etilo-hexano para obtener 267 mg (rendimiento: 59%) del compuesto del título. Punto de fusión: 160-161°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, s), 1.11 (9H, s), 1.62 (3H, s), 2.18 (6H, s), 2.22 (2H, s), 3.00 (1H, brs), 6.79 (1H, brs), 7.15-7.36 (5H, m).

[Ejemplo 242]

N-(3-Hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 y bromuro de magnesio de 2-tolilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 239. Rendimiento: 43%. Punto de fusión: 111-112°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.68 (3H, s), 2.17-2.26 (9H, m), 2.64 (3H, s), 6.82 (1H, brs), 6.90-7.26 (5H, m).

[Ejemplo 243]

N-(3-Hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-

dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 y fenillitio, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 241. Rendimiento: 58%. Punto de fusión: 109-111°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.85 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.62 (3H, s), 2.18-2.22 (8H, m), 2.37 (1H, brs), 6.79 (1H, brs), 7.12 (1H, s), 7.27-7.38 (3H, m), 7.47-7.50 (2H, m).

[Ejemplo 244]

N-(3-Hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-3-(2-naftil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 y 2-bromonaftaleno, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 240. Rendimiento: 65%. Punto de fusión: 142-144°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.65 (3H, s), 2.20-2.24 (8H, m), 2.46 (1H, brs), 6.82 (1H, brs), 7.16 (1H, s), 7.46-7.51 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.80-7.86 (3H, m), 7.99 (1H, s).

[Ejemplo 245]

N-(3-Hidroxi-3-(3-isopropilfenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 y 1-bromo-3-isopropilbenceno, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo

1870
1905

240. Rendimiento: 76%. Punto de fusión: 136-137°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.84 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.60 (3H, s), 2.14-2.22 (9H, m), 2.90 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 6.77 (1H, brs), 7.14-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.39 (1H, s).

[Ejemplo 246]

N-(3-Hidroxi-3-(2-metoxifenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 y bromuro de 2-metoxifenilmagnesio, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 239. Rendimiento: 58%. Punto de fusión: 168-169°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.66 (3H, s), 2.15-2.21 (8H, m), 3.94 (3H, s), 5.17 (1H, brs), 6.82 (1H, brs), 6.89-6.97 (2H, m), 7.09 (1H, s), 7.12 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 247]

N-(3-Hidroxi-3-(4-isopropilfenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 y 1-bromo-4-isopropilbenceno, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 240. Rendimiento: 42%. Punto de fusión: 119-121°C (acetato de

etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.84 (3H, s), 1.11 (9H, s), 1.26 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.60 (3H, s), 2.18-2.22 (8H, m), 2.29 (1H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 6.80 (1H, br s), 7.15 (1H, s), 7.21 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

[Ejemplo 248]

N-(3-Hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-3-(2-tienil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 y 2-bromotiofeno, el compuesto del título de la materia aceitosa se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 240. Rendimiento: 86%.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.12 (9H, s), 1.64 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.63 (1H, brs), 6.81 (1H, brs), 6.94-7.01 (2H, m), 7.29-7.32 (2H, m).

[Ejemplo 249]

N-(3-Bencil-3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 y cloruro de bencilmagnesio, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 239. Rendimiento: 88%. Punto de fusión: 212-213°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.08 (9H, s), 1.31 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.75 (1H, s), 2.09-2.17 (8H, m), 3.02 (1H, d, $J = 13.6$ Hz),

3.16 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 6.56 (1H, s), 6.66 (1H, brs),
7.20-7.38 (5H, m).

[Ejemplo 250]

N-(3-Hidroxi-3-(4-isopropilbencil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 y cloruro de 4-isopropilbencilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 240. Rendimiento: 94%. Punto de fusión: 177-178°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.10 (9H, s), 1.25 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.33 (3H, s), 1.43 (3H, s), 2.04 (1H, s), 2.11 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.19 (2H, m), 2.90 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.00 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 3.13 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 6.66 (2H, brs), 7.15 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

[Ejemplo 251]

N-(3-butil-3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 y n-butillitio, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 241. Rendimiento: 78%. Punto de fusión: 161-162°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.13 (9H, s), 1.30-1.43 (6H, m), 1.49 (3H, s), 1.60-1.79 (3H, m), 1.90-1.99

(1H, m), 2.13 (6H, s), 2.24 (2H, s), 6.77 (1H, brs), 7.23 (1H, s).

[Ejemplo 252]

N-(3-(2-furil)-3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 y furano, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 241. Rendimiento: 88%. Punto de fusión: 108-110°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.96 (3H, s), 1.13 (9H, s), 1.59 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.59 (1H, brs), 6.35-6.37 (2H, m), 6.79 (1H, brs), 7.37 (1H, s), 7.43 (1H, s).

[Ejemplo 253]

N-(3-(2,4-dimetoxifenil)-3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 y 1-bromo-2,4-dimetoxibenceno, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 240. Rendimiento: 62%. Punto de fusión: 150-151°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.91 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.65 (3H, s), 2.12-2.20 (8H, m), 3.79 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.03 (1H, brs), 6.43 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.92 (1H, brs), 7.05-7.08 (2H,

m).

[Ejemplo 254]

N-(3-(4-bromofenil)-3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 y 1,4-dibromobenceno, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 241. Rendimiento: 93%. Punto de fusión: 118-119°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.86 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.56 (3H, s), 2.17-2.22 (8H, m), 2.44 (1H, brs), 6.80 (1H, brs), 7.10 (1H, s), 7.36 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[Ejemplo 255]

N-(3-Hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 y 1-bromo-4-metoxibenceno, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 240. Rendimiento: 72%. Punto de fusión: 110-111°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.84 (3H, s), 1.11 (9H, s), 1.58 (3H, s), 2.18-2.24 (9H, m), 3.81 (3H, s), 6.78 (1H, brs), 6.88 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.12 (1H, s), 7.40 (2H, d, J = 9.0 Hz).

[Ejemplo 256]

N-(3-Ciclohexil-3-hidroxi-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 63 y bromuro de ciclohexilmagnesio, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 239. Rendimiento: 66%. Punto de fusión: 170-171°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.60-2.10 (30H, m), 2.12 (3H, s), 2.20-2.40 (5H, m), 6.55 (1H, br s).

[Ejemplo 257]

N-(3-Hidroxi-2,2,4,6,7-pentametil-3-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 63 y 2-bromopiridina, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 241. Rendimiento: 45%. Punto de fusión: 205-207°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.89 (3H, s), 1.12 (9H, s), 1.53 (3H, s), 1.64 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.25 (2H, s), 6.01 (1H, br s), 6.85 (1H, br s), 7.06 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.18-7.24 (1H, m), 7.60 (1H, dt, J = 7.8, 1.8 Hz), 8.56 (1H, dd, J = 7.8, 4.8 Hz).

[Ejemplo 258]

N-(3-Hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-

dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 63 y 4-bromoanisol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 241. Rendimiento: 47%, Punto de fusión: 98-99°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.86 (3H, s), 1.13 (9H, s), 1.51 (3H, s), 1.85 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.27 (2H, s), 3.79 (3H, s), 6.59 (1H, br), 6.83 (3H, br), 7.38 (1H, br).

[Ejemplo 259]

N-(3-Hidroxi-3-(3-metoxifenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 63 y 3-bromoanisol, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 241. Rendimiento: 46%. Punto de fusión: 154-155°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.89 (3H, s), 1.13 (9H, s), 1.52 (3H, s), 1.87 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.27 (2H, s), 3.80 (3H, brs), 6.45 (1H, br), 6.53 (1H, s), 6.75-6.84 (1H, m), 7.20 (2H, br).

[Ejemplo 260]

N-(3-Hidroxi-3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,5,6-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,4,5,6-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 64 y 1-bromo-4-isopropilbenceno, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo

240. Rendimiento: 71%. Punto de fusión: 178-179°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.82 (3H, s), 1.14 (9H, s), 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.91 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.35 (1H, s), 2.89 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 6.40-7.80 (5H, m).

[Ejemplo 261]

(3-hidroxil-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo

Usando (2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 62 y 1-bromo-4-metilbenceno, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 241. Rendimiento: 64%. Polvo amorfo.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.85 (3H, s), 1.20-1.60 (9H, m), 1.50 (3H, s), 1.88 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.34 (3H, s), 5.77 (1H, br s), 6.40-8.20 (4H, m), 1H no identificado.

[Ejemplo 262]

(3-hidroxil-3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo

Usando (2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 62 y 1-yodo-4-isopropilbenceno, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 241. Rendimiento: 34%. Punto de fusión: 155-157°C (hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.85 (3H, s), 1.24 (6H, d, $J = 7.0$ Hz),

1.20-1.64 (9H, m), 1.52 (3H, s), 1.89 (3H, s), 2.08 (1H, s), 2.16 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.74-3.06 (1H, m), 5.75 (1H, br s), 6.40-8.20 (4H, m).

[Ejemplo 263]

(3-hidroxi-2,2,4,6,7-pentametil-3-(2-naftil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo

Usando (2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 62 y 2-bromonaftaleno, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 241. Rendimiento: 50%. Polvo amorfo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.90 (3H, br s), 1.20-1.70 (9H, m), 1.57 (3H, s), 1.86 (3H, br s), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.29 (1H, s), 5.77 (1H, br s), 6.60-8.60 (7H, m).

[Ejemplo 264]

N-(3-(3-Formilfenil)-3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de 2-(3-bromofenil)-1,3-dioxolano (1.65 mL, 10.9 mmol) en THF (20 mL) se le agregó gota a gota a -78°C bajo una atmósfera de argón n-butilitio (1.59 M solución de hexano, 6.4 mL, 10.2 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se le agregó gota a gota a -78°C una solución de 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida (1.0 g, 3.30 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 en THF (10 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó

durante 1 hora, y se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 2:3) para obtener 1.38 g (rendimiento: 92%) de N-(3-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida como un polvo amorfo. A una solución de la mezcla obtenida N-(3-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (300 mg, 0.66 mmol) en acetona (4 mL) - agua (0.3 mL) se le agregó p-toluensulfonato de piridinio (5 mg, 0.03 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó a partir de THF - éter de diisopropilo para obtener 194 mg (rendimiento: 72%) del compuesto del título. Punto de fusión: 189-190°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.86 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.59 (3H, s), 2.18-2.22 (8H, m), 2.66 (1H, s), 6.86 (1H, br s), 7.11 (1H, s), 7.52 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.99 (1H, s), 10.01 (1H, s).

[Ejemplo 265]

N-(3-Hidroxi-3-(3-(hidroximetil)fenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-(3-formilfenil)-3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 264, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 21. Rendimiento: 86%. Punto de fusión: 169-171°C (THF - éter de diisopropilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.85 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.60 (3H, s), 1.65 (1H, brs), 2.17-2.20 (8H, m), 2.41 (1H, br s), 4.60 (2H, s), 6.85 (1H, br s), 7.10 (1H, s), 7.25-7.42 (3H, m), 7.49 (1H, s).

[Ejemplo 266]

N-(3-Hidroxi-3-(3-(1-hidroxietil)fenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-(3-formilfenil)-3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 264 y bromuro de metilmagnesio, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 22. Rendimiento: 43%. Punto de fusión: 206-207°C (THF - éter de diisopropilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.85 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.46-1.49 (3H, m), 1.60 (3H, s), 2.17-2.21 (9H, m), 2.27 (1H, brs), 4.88 (1H, br s), 6.80 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.30-7.45 (3H, m), 7.52 (1H, s).

[Ejemplo 267]

N-(3-hidroxi-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-

dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 5-amino-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol obtenida en el Ejemplo de Referencia 80, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento: 59%. Punto de fusión: 146-148°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.86 (3H, s), 1.12 (9H, s), 1.51 (3H, s), 1.71 (1H, s), 1.85 (3H, s), 2.16 (6H, s), 2.27 (2H, s), 2.33 (3H, s), 6.60 (1H, br s), 6.82-7.80 (4H, m).

[Ejemplo 268]

N-(3-hidroxi-2,2,4,6,7-pentametil-3-(2-naftil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 5-amino-2,2,4,6,7-pentametil-3-(2-naftil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol obtenida en el Ejemplo de Referencia 81, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento: 82%. Polvo amorfo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.90 (3H, br. s), 1.11 (9H, s), 1.58 (3H, s), 1.83 (3H, br. s), 2.19 (6H, s), 2.26 (2H, s), 2.38 (1H, br. s), 6.40-8.60 (7H, m), 6.60 (1H, brs).

[Ejemplo 269]

N-(3-hidroxi-2,2,4,6,7-pentametil-3-(2-naftil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metilbutanamida

Usando 5-amino-2,2,4,6,7-pentametil-3-(2-naftil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol obtenida en el Ejemplo de Referencia 81 y cloruro de 3-metilbutirilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de

Referencia 63. Rendimiento: 32%. Punto de fusión: 108-110°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.80-1.10 (9H, m), 1.50-1.95 (7H, m), 2.05-2.80 (9H, m), 6.65 (1H, br s), 7.00-8.32 (7H, m).

[Ejemplo 270]

N-(tert-butil)-N'-(3-hidroxi-2,2,4,6,7-pentametil-3-(2-naftil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea

Usando 5-amino-2,2,4,6,7-pentametil-3-(2-naftil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol obtenida en el Ejemplo de Referencia 81, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 14. Rendimiento: 74%. Punto de fusión: 212-214°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, br s), 1.27 (9H, s), 1.60 (3H, s), 1.88 (3H, br s), 2.21 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.44 (1H, br s), 4.12 (1H, br s), 5.33 (1H, br. s), 6.60-8.60 (7H, m).

[Ejemplo 271]

3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

A una solución de N-(3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (120 mg, 0.3 mmol) obtenida en el Ejemplo 242 en ácido trifluoroacético (2 mL) se le agregó trietilsilano (71 mg, 0.6 mmol) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se le agregó al agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de hidróxido de sodio 1 N acuosa, agua y

salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para obtener 93 mg (rendimiento: 79%) del compuesto del título. Punto de fusión: 161-162°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.56 (3H, s), 2.15-2.19 (8H, m), 2.39 (3H, s), 4.57 (1H, s), 6.60-6.75 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.00-7.18 (3H, m).

[Ejemplo 272]

3,3-Dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-(3-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando N-(3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-3-(3-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 239, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 87%. Punto de fusión: 156-157°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.55 (3H, s), 2.15-2.19 (8H, m), 2.31 (3H, s), 4.27 (1H, s), 6.70 (1H, br s), 6.85-6.92 (3H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.16 (1H, t, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo 273]

N-(3-(3-isopropilfenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-hidroxi-3-(3-isopropilfenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 245, el compuesto

del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 65%. Punto de fusión: 162-163°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.57 (3H, s), 2.15-2.20 (8H, m), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.32 (1H, s), 6.72 (1H, br s), 6.90-7.09 (3H, m), 7.08-7.25 (2H, m).

[Ejemplo 274]

N-(2,2,6,7-tetrametil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 243, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 82%. Punto de fusión: 182-183°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.57 (3H, s), 2.15-2.20 (8H, m), 4.32 (1H, s), 6.72 (1H, br s), 6.95 (1H, s), 7.06-7.11 (2H, m), 7.23-7.31 (3H, m).

[Ejemplo 275]

N-(2,2,6,7-tetrametil-3-(2-naftil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-3-(2-naftil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 244, el compuesto del título de una materia aceitosa se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 84%.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.06 (9H, s), 1.60 (3H, s),

2.16-2.22 (8H, m), 4.47 (1H, s), 6.77 (1H, brs), 6.93 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz), 7.42-7.49 (2H, m), 7.58 (1H, br s), 7.73-7.82 (3H, m).

[Ejemplo 276]

N-(3-(2-metoxifenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 246, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 82%. Punto de fusión: 169-170°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.57 (3H, s), 2.15-2.19 (8H, m), 3.85 (3H, s), 4.82 (1H, s), 6.72 (1H, br s), 6.75-6.91 (4H, m), 7.15-7.26 (1H, m).

[Ejemplo 277]

N-(3-bencil-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-bencil-3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 249, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 56%. Punto de fusión: 186-187°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.08 (9H, s), 1.33 (3H, s), 1.37 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (2H, s), 2.89 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 3.42 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.49 (1H, s), 6.62 (1H, br s), 7.17-7.33 (5H, m).

[Ejemplo 278]

N-(3-(4-isopropilbencil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-hidroxi-3-(4-isopropilbencil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 250, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 63%. Punto de fusión: 130-132°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.10 (9H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.33 (3H, s), 1.43 (3H, s), 2.04 (1H, s), 2.11 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.19 (2H, m), 2.86 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.00 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.13 (1H, d, J = 13.6 Hz), 6.66 (2H, br s), 7.15 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[Ejemplo 279]

N-(2,2,6,7-tetrametil-3-(2-tienil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-3-(2-tienil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 248, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 65%. Punto de fusión: 137-138°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.05 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.58 (3H, s), 2.15-2.21 (8H, m), 4.61 (1H, s), 6.77 (1H, br s), 6.85 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 4.8, 3.4 Hz), 7.10 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 4.8 Hz).

[Ejemplo 280]

N-(2,2,6,7-tetrametil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-

dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 241, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 47%. Punto de fusión: 155-156°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, s), 1.11 (9H, s), 1.62 (3H, s), 2.18 (6H, s), 2.22 (2H, s), 3.00 (1H, br s), 6.79 (1H, br s), 7.15-7.36 (5H, m).

[Ejemplo 281]

N-(3-butil-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-butil-3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 251, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 77%. Punto de fusión: 129-130°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.13 (9H, s), 1.30-1.43 (6H, m), 1.49 (3H, s), 1.60-1.79 (3H, m), 1.90-1.99 (1H, m), 2.13 (6H, s), 2.24 (2H, s), 6.77 (1H, br s), 7.23 (1H, s).

[Ejemplo 282]

N-(3-(2-furil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-(2-furil)-3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 252, el compuesto del título se sintetizó de la

misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 67%. Punto de fusión: 126-127°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.06 (3H, s), 1.12 (9H, s), 1.59 (3H, s), 2.12-2.22 (8H, m), 4.44 (1H, s), 6.10 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.30-6.33 (1H, m), 6.74 (1H, br s), 7.10 (1H, s), 7.35-7.36 (1H, m).

[Ejemplo 283]

N-(2,2,6,7-tetrametil-3-(2-feniletil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-3-(2-feniletil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 240, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 92%. Punto de fusión: 158-159°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.13 (9H, s), 1.37 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.86-1.96 (2H, m), 2.12 (6H, s), 2.33 (2H, s), 2.65-2.83 (2H, m), 3.03 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.73 (1H, br s), 7.17-7.31 (6H, m).

[Ejemplo 284]

N-(3-(4-bromofenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-(4-bromofenil)-3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 254, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 88%. Punto de fusión: 171-172°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.54 (3H, s),

2.15 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.20 (2H, s), 4.28 (1H, s), 6.72 (1H, br s), 6.94-6.98 (3H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[Ejemplo 285]

N-(3-(4-metoxifenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 255, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 82%. Punto de fusión: 169-170°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.54 (3H, s), 2.14-2.20 (8H, m), 3.79 (3H, s), 4.27 (1H, s), 6.71 (1H, br s), 6.82 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.93 (1H, s), 7.01 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[Ejemplo 286]

N-(3-(2,4-(dimetoxifenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-(2,4-(dimetoxifenil)-3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 253, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 82%. Punto de fusión: 146-147°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.55 (3H, s), 2.14-2.19 (8H, m), 3.78 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.73 (1H, s), 6.35 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.76 (1H, br s), 6.90 (1H, s).

1925
~~1880~~
~~1890~~

[Ejemplo 287]

N-(3-ciclohexil-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-ciclohexil-3-hidroxi-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 256, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 48%. Punto de fusión: 198-199°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.50-2.20 (35H, m), 2.24-2.35 (2H, m), 2.67 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.55 (1H, br s).

[Ejemplo 288]

3,3-dimetil-N-(2,2,4,6,7-pentametil-3-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando N-(3-hidroxi-2,2,4,6,7-pentametil-3-(2-piridil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 257, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 52%. Punto de fusión: 210-212°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.04 (3H, s), 1.12 (9H, s), 1.55 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.26 (2H, s), 4.41 (1H, s), 6.52 (1H, br s), 6.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.6, 4.4 Hz), 7.54-7.61 (1H, m), 8.53 (1H, d, J = 4.4 Hz).

[Ejemplo 289]

N-(3-(4-Metoxifenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2,2,4,6,7-

pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-

dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 258, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 40%. Punto de fusión: 175-176°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.00 (3H, s), 1.12 (9H, s), 1.48 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.15 (6H, s), 2.24 (2H, s), 3.76 (3H, s), 4.08 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.76 (1H, br d, J = 5.4 Hz), 6.83 (2H, br).

[Ejemplo 290]

N-(3-(3-Metoxifenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-hidroxi-3-(3-metoxifenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 259, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 77%. Punto de fusión: 166-167°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.04 (3H, s), 1.12 (9H, s), 1.49 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.15 (6H, s), 2.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 4.09 (1H, s), 6.25 (1H, br), 6.47 (1H, s), 6.60-6.85 (2H, m), 7.08 (1H, br).

[Ejemplo 291]

N-(3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,5,6-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-hidroxi-3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,5,6-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 260, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo

271. Rendimiento: 53%. Punto de fusión: 152-153°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, s), 1.14 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.46 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.11 (1H, s), 6.40-7.15 (5H, m).

[Ejemplo 292]

N-(3-(4-formilfenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de N-(3-(4-bromofenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (500 mg, 1.13 mmol) obtenida en el Ejemplo 284 en THF (10 mL) se le agregó gota a gota a -78°C bajo una atmósfera de argón n-butilitio (1.59 M solución de hexano, 1.56 mL, 2.48 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. DMF (90 mg, 1.24 mmol) se le agregó a la solución de reacción a la misma temperatura, y la mezcla se agitó durante 30 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. Se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 2:3) y se recrystalizó a partir de acetato de etilo-hexano para obtener 204 mg (rendimiento: 46%) del compuesto del título. Punto de fusión: 169-170°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.58 (3H, s), 2.04-2.20 (8H, m), 4.38 (1H, s), 6.74 (1H, br s), 6.99 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.81 (2H, dd, $J = 8.4$ Hz), 9.99

(1H, s).

[Ejemplo 293]

N-(3-(4-acetilfenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-(4-bromofenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 284 y N,N-dimetilacetamida, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 292. Rendimiento: 20%. Punto de fusión: 195-196°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.96 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.57 (3H, s), 2.16-2.19 (8H, m), 2.59 (3H, s), 4.36 (1H, s), 6.73 (1H, br s), 6.97 (1H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[Ejemplo 294]

N-(3-(4-(Hidroximetil)fenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-(4-formilfenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 292, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 21. Rendimiento: 80%. Punto de fusión: 162-163°C (THF-éter de diisopropilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.56 (3H, s), 1.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 2.15-2.19 (8H, m), 4.32 (1H, s), 4.67 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.72 (1H, br s), 6.94 (1H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[Ejemplo 295]

N-(3-(4-(1-Hidroxietil)fenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-(4-acetilfenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 293, el compuesto del título de una materia aceitosa se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 21. Rendimiento: 65%:

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.48 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.55 (3H, s), 1.66 (1H, br s), 2.14-2.19 (8H, m), 4.30 (1H, s), 4.87 (1H, q, J = 6.4 Hz), 6.79 (1H, br s), 6.93 (1H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[Ejemplo 296]

N-(3-(2-isopropilfenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Una solución de 1-bromo-2-isopropilbenceno (1.20 g, 6.03 mmol) en THF (5 mL) se le agregó gota a gota bajo una atmósfera de argón a una mezcla de magnesio (147 mg, 6.03 mmol) y una cantidad catalítica de yodo, y la mezcla se agitó a 70°C durante 30 minutos. A la solución de reacción se le agregó gota a gota una solución de 3,3-dimetil-N-(2,2,6,7-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida (350 mg, 1.15 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 en THF (3 mL), y la mezcla se puso a reflujo con calentamiento durante 12 horas. La solución de reacción se le agregó al hielo y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

(acetato de etilo : hexano = 1:2) para obtener 79 mg (rendimiento: 16%) de N-(3-hidroxi-3-(3-isopropilfenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida. A una solución del compuesto (79 mg, 0.19 mmol) en ácido trifluoroacético (1 mL) se le agregó con trietilsilano enfriado en hielo (44 mg, 0.38 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se le agregó al agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de hidróxido de sodio 1 N acuosa, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2) para obtener 39 mg (rendimiento: 51%) del compuesto del título. Rendimiento: 51%. Punto de fusión: 188-189°C (acetato de etilo-hexano). ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.01 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.27 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.32 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.57 (3H, s), 2.15-2.20 (8H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 4.67 (1H, s), 6.67 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.69 (1H, br s), 6.88 (1H, s), 7.02 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.8 Hz).

[Ejemplo 297]

3,3-Dimetil-N-(2,2,4,6,7-pentametil-3-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

A una solución de N-(3-hidroxi-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (450 mg, 1.41 mmol) obtenida en el Ejemplo 234 en diclorometano (3 mL) se le agregó trietilamina (0.79 mL, 5.64 mmol), y luego se agregó gota a gota con enfriamiento en hielo cloruro de

metansulfonilo (0.22 mL, 2.82 mmol). La solución de reacción se agitó durante 30 minutos, y a la solución de reacción se le agregó piperidina (0.70 mL, 7.05 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:1) para obtener 270 mg (rendimiento: 50%) del compuesto del título. Punto de fusión: 229-230°C (acetato de etilo-hexano).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.82 (22H, m), 2.08 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.22-2.43 (3H, m), 2.78 (1H, br s), 2.95 (1H, br s), 3.68 (1H, s), 6.56 (1H, s).

[Ejemplo 298]

3,3-dimetil-N-(2,2,4,6,7-pentametil-3-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando N-(3-hidroxi-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 234 y pirrolidina, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 297. Rendimiento: 36%. Punto de fusión: 197-198°C (acetato de etilo-hexano).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (9H, s), 1.23 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.58-1.72 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.13 (6H, s), 2.30 (2H, s), 2.48-2.80 (4H, m), 4.02 (1H, s), 6.55 (1H, br s).

[Ejemplo 299]

N-(3-anilino-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-

il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 235 y anilina, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 297. Rendimiento: 79%. Punto de fusión: 151-152°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.37 (3H, s), 1.53 (3H, s), 2.14 (6H, s), 2.22 (2H, s), 3.93 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.81 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.60 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.67-6.75 (2H, m), 7.17 (3H, t, J = 7.8 Hz).

[Ejemplo 300]

N-(3-((2-metoxifenil)amino)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 235 y (2-metoxifenil)amina, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 297. Rendimiento: 75%. Punto de fusión: 184-185°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.34 (3H, s), 1.53 (3H, s), 2.14 (6H, s), 2.22 (2H, s), 3.78 (3H, s), 4.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.86 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.63-6.68 (2H, m), 6.75-6.77 (2H, m), 6.86 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.16 (1H, s).

[Ejemplo 301]

N-(3-((2-(trifluorometoxi)fenil)amino)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(3-hidroxi-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-

benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 235 y (2-(trifluorometoxi)fenil)amina. el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 297. Rendimiento: 73%. Punto de fusión: 196-197°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.35 (3H, s), 1.54 (3H, s), 2.15 (6H, s), 2.23 (2H, s), 4.32 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.85 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.67 (1H, t, J = 6.9 Hz), 6.70-6.80 (2H, m), 7.12-7.17 (3H, m).

[Ejemplo 302]

(7-bromo-2,2,4,6-tetrametil-3-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo

Usando (7-bromo-3-hidroxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo 236 y pirrolidina, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 297. Rendimiento: 43%. Punto de fusión: 128-130°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.28-1.57 (15H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 2.14 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.40-2.67 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 4.13 (1H, s), 5.82 (1H, br s).

[Ejemplo 303]

(7-bromo-3-(dimetilamino)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo

Usando (7-bromo-3-hidroxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo 236 y dimetilamina, el compuesto del título se

sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 297.
Rendimiento: 89%. Punto de fusión: 111-112°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.27 (3H, s), 1.36-1.60 (12H, m), 2.04-2.60 (12H, m), 3.86 (1H, s), 5.84 (1H, br s).

[Ejemplo 304]

(3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo

Usando 3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 120, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 59.
Rendimiento: 24%. Punto de fusión: 119-120°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.00 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.25-1.58 (12H, m), 1.81 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.08 (1H, s), 5.72 (1H, s), 6.64-7.10 (4H, m).

[Ejemplo 305]

(2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo

Usando 2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 122, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 59.
Rendimiento: 18%. Punto de fusión: 124-125°C (hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.01 (3H, s), 1.20-1.64 (9H, m), 1.48 (3H,

s), 1.80 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.08 (1H, s), 5.71 (1H, br s), 6.20-7.60 (4H, m).

{Ejemplo 306}

N-(7-(4-Isopropilbencil)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de (7-bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo (1.77 g, 4.78 mmol) obtenida en el Ejemplo 238 en THF (20 mL) se le agregó gota a gota a -78°C bajo atmósfera de argón n-butililitio (1.60 M solución de hexano, 6.25 mL, 10.0 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se le agregó gota a gota a -78°C una solución de 4-isopropilbenzaldehído (815 mg, 5.50 mmol) en THF (5 mL). La solución de reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4) para obtener 1.20 g (rendimiento: 59%) de (7-(hidroxi(4-isopropilfenil)metil)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo. A una mezcla del compuesto (1.00 g, 2.27 mmol) en ácido trifluoroacético (5 mL) se le agregó con trietilsilano enfriado en hielo (1.0 mL, 6.4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, al residuo se le agregó una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa y la

capa acuosa se hizo alcalina, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo de 7-(4-isopropilbencil)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina. A una solución del compuesto (330 mg, alrededor de 1.02 mmol) y cloruro de tert-butilacetilo (0.16 mL, 1.12 mmol) en diclorometano (30 mL) se le agregó trietilamina (0.16 mL, 1.12 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le agregó agua a la solución de reacción, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1N y una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener 273 mg (rendimiento: 17%) del compuesto del título. Punto de fusión: 170 - 171°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.13 (9H, s), 1.19 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.46 (6H, s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.82 (1H, septeto, J = 7.2 Hz), 2.96 (2H, s), 3.89 (2H, s), 6.46 (1H, br s), 7.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 307]

N-(7-(4-isopropilbencil)-2,2,4,6-tetrametil-3-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando (7-bromo-2,2,4,6-tetrametil-3-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo

obtenido en el Ejemplo 302, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 306. Rendimiento: 61%. Punto de fusión: 179-180°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.13 (9H, s), 1.18 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.62-1.72 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.25 (2H, dd, J = 17.1, 13.2 Hz), 2.59 (2H, br), 2.70-2.90 (3H, m), 3.80-3.95 (2H, br), 4.05 (1H, s), 6.48 (1H, s), 7.00-7.10 (4H, m).

[Ejemplo 308]

N-(3-(dimetilamino)-7-(4-isopropilbencil)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando (7-bromo-3-(dimetilamino)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo 303, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 306. Rendimiento: 33%. Punto de fusión: 138-139°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.13 (9H, s), 1.18 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.51 (3H, s), 2.03-2.06 (14H, m), 2.70-2.88 (1H, m), 3.78 (1H, s), 3.90 (2H, br s), 6.49 (1H, s), 6.98-7.05 (4H, m).

[Ejemplo 309]

N-(2,2,6,7-tetrametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 2,2,6,7-tetrametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 139, el compuesto del título (rendimiento:88%) se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Polvo

amorfo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.08 (9H, s), 1.54 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.17 (5H, s), 2.32 (3H, s), 4.28 (1H, s), 6.75 (1H, br s), 6.90 (1H, s), 6.96 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

[Ejemplo 310]

N-(2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando 2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 122 y cloruro de butirilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento: 50%. Punto de fusión: 138-139°C (acetato de etilo-hexano).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0.74-2.41 (25H, m), 4.10 (1H, s), 6.54 (1H, br s), 7.03 (4H, br s).

[Ejemplo 311]

N-(2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)pentanamida

Usando 2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 122 y cloruro de pentanoilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento: 62%. Punto de fusión: 156-157°C (acetato de etilo-hexano).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0.78-2.43 (27H, m), 4.10 (1H, s), 6.55 (1H, br s), 7.04 (4H, br s).

[Ejemplo 312]

N-(2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)hexanamida

Usando 2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 122 y cloruro de hexanoilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento: 52%. Punto de fusión: 96-97°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.77-2.41 (29H, m), 4.10 (1H, s), 6.55 (1H, br s), 7.03 (4H, br s).

[Ejemplo 313]

N-(3-(4-fluorofenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-fluorofenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 123, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento: 60%. Punto de fusión: 194-195°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.12 (9H, s), 1.49 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.15 (6H, s), 2.25 (2H, s), 4.11 (1H, s), 6.40-7.20 (5H, m).

[Ejemplo 314]

3,3-dimetil-N-(2,2,4,6,7-pentametil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando 2,2,4,6,7-pentametil-3-fenil-2,3-dihidro-1-

benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 121, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento: 55%. Punto de fusión: 214-215°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.92-1.20 (12H, m), 1.50 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.16 (6H, s), 2.25 (2H, s), 4.13 (1H, s), 6.40-7.38 (6H, m).

[Ejemplo 315]

N-(3-(4-bromofenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-bromofenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 124, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento: 65%. Punto de fusión: 201-202°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.92-1.18 (12H, m), 1.49 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.15 (6H, s), 2.25 (2H, s), 4.09 (1H, s), 6.51-7.44 (5H, m).

[Ejemplo 316]

N-(3-(4-tert-butilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de clorohidrato de 3-(4-tert-butilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 76 (400 mg, 1.16 mmol) y cloruro de tert-butil acetilo (0.17 mL, 1.22 mmol) en diclorometano (10 mL) se le agregó trietilamina (0.35 mL, 2.50 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla

se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le agregó agua a la solución de reacción, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1N y una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:1) para obtener 110 mg (rendimiento: 41%) del compuesto del título. Sustancia amorfa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.06 (9H, s), 1.12 (9H, s), 1.49 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.16 (6H, s), 2.25 (2H, s), 4.10 (1H, s), 6.50 (1H, br s), 6.70-7.24 (4H, m).

[Ejemplo 317]

N-(3-(4-isopropilfenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando el clorohidrato de 3-(4-isopropilfenil)-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenido en el Ejemplo de Referencia 74, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 316. Rendimiento: 38%. Punto de fusión: 172-173°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.06 (9H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.55 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.19 (2H, s), 2.87 (1H, septeto, J = 6.6 Hz), 4.29 (1H, s), 6.71 (1H, br s), 6.94 (1H, s), 7.00 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.8 Hz).

[Ejemplo 318]

N-(3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuron-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando clorohidrato de 3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenido en el Ejemplo de Referencia 75, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 316. Rendimiento: 23%. Punto de fusión: 118-119°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.01 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.48 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.19 (2H, s), 2.21 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.08 (1H, s), 6.52-7.24 (6H, m).

[Ejemplo 319]

N-(3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 78, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento: 52%. Sustancia amorfa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.00 (3H, s), 1.11 (9H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.49 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.84 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.08 (1H, s), 6.53 (1H, br s), 6.56 (1H, s), 6.70-7.10 (4H, m).

[Ejemplo 320]

N-(3-(4-isopropilfenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-

5-il)-2,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 86, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento: 52%. Punto de fusión: 126-127°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.96 (3H, s), 1.07 (9H, s), 1.24 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.56 (3H, s), 2.12 (2H, s), 2.88 (1H, septeto, J = 6.6 Hz), 4.29 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.91 (1H, br s), 6.99 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.16-7.25 (2H, m).

[Ejemplo 321]

N-(3-(4-isopropilfenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 86 y cloruro de butirilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento: 27%. Sustancia amorfa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, s), 0.98 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.24 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.56 (3H, s), 1.60-1.80 (2H, m), 2.26 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.88 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.29 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.17-7.22 (2H, m).

[Ejemplo 322]

N-(3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 120 y cloruro de butirilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento: 59%. Punto de fusión: 120-122°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.78-1.10 (6H, m), 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.60-1.90 (8H, m), 2.10-2.40 (8H, m), 2.84 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.10 (1H, s), 6.50-7.20 (5H, m).

[Ejemplo 323]

N-(3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)pentanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 120 y cloruro de pentanoilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento: 44%. Punto de fusión: 106-107°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.70-1.90 (22H, m), 2.05-2.41 (8H, m), 2.84 (1H, septeto, J = 6.6 Hz), 4.10 (1H, s), 6.42-7.18 (5H, m).

[Ejemplo 324]

N-(3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 120, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63.

Rendimiento: 41%. Sustancia amorfa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.90-1.20 (12H, m), 1.21 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.48 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.15-2.27 (8H, m), 2.84 (1H, septeto, $J = 7.2$ Hz), 4.09 (1H, s), 6.40-7.10 (5H, m).

[Ejemplo 325]

N-(3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,5,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,5,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 77, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento: 50%. Punto de fusión: 128-129°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.17 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.48 (3H, s), 1.63 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.31 (2H, s), 2.84 (1H, septeto, $J = 7.2$ Hz), 4.10 (1H, s), 6.50-7.18 (5H, m).

[Ejemplo 326]

N-(3-bencil-2,2,4,5,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-bencil-2,2,4,5,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 79, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento: 38%. Punto de fusión: 209-210°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.15 (9H, s), 1.26 (3H, s), 1.40 (3H, s),

1.80 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.75 (1H, dd, $J = 14.7, 6.0$ Hz), 2.89 (1H, dd, $J = 14.7, 8.4$ Hz), 3.29 (1H, dd, $J = 8.4, 6.0$ Hz), 5.60 (1H, br s), 7.10-7.30 (5H, m).

[Ejemplo 327]

N-(3-(4-isopropilfenil)-2,2,5-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-2,2,5-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 96, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento: 51%. Punto de fusión: 64-68°C (hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.12 (9H, s), 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.57 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.89 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.30 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.99 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.17 (1H, br s), 7.98 (1H, s).

[Ejemplo 328]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-5-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-5-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 97, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 63. Rendimiento: 67%. Punto de fusión: 140-141°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, s), 1.14 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.47 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.28 (2H, s), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.64 (3H, s), 4.10 (1H,

s), 6.40-7.18 (5H, m).

[Ejemplo 329]

N-(3-(4-isopropilfenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N,3,3-trimetilbutanamida

A una solución de N-(3-(4-isopropilfenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (110 mg, 290 μ mol) obtenida en el Ejemplo 320 en DMF (3 mL) se le agregó hidruro de sodio (una dispersión al 60% en parafina líquida, 12.8 mg, 319 μ mol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El yoduro de metilo (8.0 g, 319 μ mol) se le agregó a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con éter de diisopropilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener 47 mg (rendimiento: 41%) del compuesto del título. Punto de fusión: 78-79°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 0.93 (9H, s), 1.00 (3H, s), 1.24 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.62 (3H, s), 1.94-2.10 (2H, m), 2.90 (1H, septeto, J = 7.0 Hz), 3.19 (3H, s), 4.36 (1H, s), 6.77-6.92 (3H, m), 6.98 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[Ejemplo 330]

clorohidrato de N-(3-(4-Isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(4-morfonil)propionamida

A una solución de 3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-

pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (350 mg, 1.08 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 120 y cloruro de 3-cloropropionilo (0.39 mL, 3.72 mmol) en diclorometano (15 mL) se le agregó trietilamina (0.18 mL, 1.30 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le agregó agua a la solución de reacción, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1N y una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo de N-(3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-cloropropionamida. Una mezcla del compuesto, morfolina y carbonato de potasio en etanol se puso a reflujo con calentamiento durante 16 horas. La mezcla se vació en agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener una base libre del compuesto del título. El compuesto se cristalizó de ácido clorhídrico 4N - acetato de etilo para obtener 230 mg (rendimiento: 42%) del compuesto del título. Punto de fusión: 158-161°C (metanol-éter de dietilo).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0.94 (3H, s), 1.17 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.43 (3H, s), 1.66 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.77-2.98 (3H, m), 3.08-3.18 (2H, m), 3.25-3.47 (4H,

m), 3.80 (2H, t, $J = 12.0$ Hz), 3.94 (2H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.18 (1H, s), 4.42 (1H, br s), 6.60-7.20 (4H, m), 9.35 (1H, s).

[Ejemplo 331]

(2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo

Usando 2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 304, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 59. El rendimiento fue cuantitativo. Materia aceitosa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.45 (9H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.69 (1H, dd, $J = 7.5, 15.0$ Hz), 3.21 (1H, dd, $J = 8.7, 15.0$ Hz), 4.80-4.97 (1H, m), 5.72 (1H, br s), 6.46 (1H, s).

[Ejemplo 332]

(7-bromo-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo

Usando (2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo obtenida en el Ejemplo 331, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 56. Rendimiento: 75%. Punto de fusión: 115-116°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.35-1.58 (12H, m), 2.10 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.82 (1H, dd, $J = 7.5, 15.0$ Hz), 3.34 (1H, dd, $J = 8.7, 15.0$ Hz), 4.96-5.08 (1H, m), 5.83 (1H, br s).

[Ejemplo 333]

(7-(hidroxi(4-isopropilfenil)metil)-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo

Usando (7-bromo-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo obtenida en el Ejemplo 332, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 82. Rendimiento: 71%. Punto de fusión: 141-142°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.38 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.49 (9H, s), 2.14 (6H, s), 2.71 (1H, dd, J = 7.5, 15.0 Hz), 2.80-2.90 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.24 (1H, dd, J = 8.7, 15.0 Hz), 4.07 (1H, br d, J = 9.9 Hz), 4.93-5.08 (1H, m), 5.75 (1H, br s), 5.90 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 334]

N-(7-(4-Isopropilbencil)-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando (7-(hidroxi(4-isopropilfenil)metil)-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato de tert-butilo obtenida en el Ejemplo 333, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 224. Rendimiento: 32%. Punto de fusión: 179-180°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.13 (9H, s), 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.44 (3H, d, J = 6.0 Hz), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.71-2.90 (2H, m), 3.27 (1H, dd, J = 8.7, 15.0 Hz), 3.91 (2H, s), 4.80-4.97 (1H, m), 6.49 (1H, br s), 7.07 (4H, s).

[Ejemplo 335]

N-(2-(Hidroximetil)-7-(4-isopropilbencil)-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de N-(4-hidroxi-3-(4-isopropilbencil)-2,6-dimetil-5-(2-metilprop-2-en-1-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida (300 mg, 0.71 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 341 en diclorometano (2 mL) se le agregaron con enfriamiento en hielo una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa (1 mL) y ácido m-cloroperbenzoico (302 mg, 1.75 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10% de una solución de sulfato de sodio acuoso y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 3:2) para obtener 61 mg (rendimiento: 20%) del compuesto del título. Punto de fusión: 186-187°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.42 (3H, s), 2.09 (6H, s), 2.27 (2H, s), 2.76-2.90 (2H, m), 3.14 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.56 (2H, m), 3.87 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.93 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.49 (1H, br s), 7.06 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 1H no identificado.

[Ejemplo 336]

N-(2-(Yodometil)-7-(4-isopropilbencil)-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

1952

Una solución de N-(4-hidroxí-3-(4-isopropilbencil)-2,6-dimetil-5-(2-metilprop-2-en-1-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida (300 mg, 0.71 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 341, yododicloruro de benciltrimetilamonio (272 mg, 0.78 mmol) y carbonato de calcio (92 mg, 0.92 mmol) en THF (5 mL) - metanol (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El agua y una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuoso se le agregaron a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 10% de una solución de sulfato de sodio acuoso y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida para obtener 380 mg (Rendimiento: 98%) del compuesto del título. Materia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.04 (9H, s), 1.19 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.65 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.21 (2H, s), 2.84 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 2.98 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.26 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.41 (2H, s), 3.87 (2H, s), 5.68 (1H, br s), 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 337]

N-(7-(4-Isopropilbencil)-2,4,6-trimetil-2-(pirrolidin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Una mezcla de N-(2-(yodometil)-7-(4-isopropilbencil)-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (102 mg, 0.19 mmol) obtenida en el Ejemplo 336 y pirrolidina (1.5 mL) se hace reaccionar usando un reactor de microondas (110°C, tiempo de espera 20 min, 250 W). Se le agregó agua a la solución de

reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida para obtener 86 mg (rendimiento: 95%) del compuesto del título. Punto de fusión: 143-144°C (THF - hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.19 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.43 (3H, s), 1.50-1.75 (4H, m), 2.07 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.42-2.63 (4H, m), 2.69 (2H, s), 2.73-2.90 (2H, m), 3.23 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.84 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.92 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.47 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 338]

3,3-dimetil-N-(3-hidroxil-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,4,6-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 342, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 234. Rendimiento: 82%. Punto de fusión: 217-218°C (THF-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.15 (9H, s), 1.30 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.78 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.28 (2H, s), 4.69 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.51 (1H, s), 6.57 (1H, br s).

[Ejemplo 339]

3,3-Dimetil-N-(2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

A una solución de mezcla de 3,3-dimetil-N-(3-hidroxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida (2.0 g, 6.55 mmol) obtenida en el Ejemplo 338 en ácido trifluoroacético (3 mL) se le agregó gota a gota con trietilsilano enfriado en hielo (2.09 g, 13.10 mmol). La solución de reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de hidróxido de sodio 1N acuoso y una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida para obtener 1.75 g (rendimiento: 92%) del compuesto del título. Punto de fusión: 181-182°C (THF-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.14 (9H, s), 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.91 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.48 (1H, br s).

[Ejemplo 340]

N-(7-formil-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo 339, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 20. Rendimiento: 85%. Punto de fusión: 180-181°C (THF-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.14 (9H, s), 1.52 (6H, s), 2.13 (3H, s), 2.20 (2H, s), 2.47 (3H, s), 2.92 (2H, s), 6.54 (1H, br s), 10.33 (1H, s).

1920
1955

[Ejemplo 341]

N-(7-(hidroxi(4-isopropilfenil)metil)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una mezcla de magnesio (198 mg, 8.13 mmol) y una cantidad catalítica de yodo se le agregó gota a gota bajo atmósfera de argón una solución de 1-bromo-4-isopropilbenceno (1.62 g, 8.13 mmol) en THF (5 mL) bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente, y la solución de reacción se calentó hasta que el color del yodo desapareció. A la solución de reacción se le agregó gota a gota a temperatura ambiente una solución de N-(7-formil-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 340 (860 mg, 2.71 mmol) en THF (5 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida para sintetizar 1.15 g (rendimiento: 97%) del compuesto del título. Polvo amorfo.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.42 (3H, s), 1.49 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 2.92 (2H, s), 4.17 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.86 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 6.59 (1H, br s), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[Ejemplo 342]

1956

N-(7-(4-isopropilbenzoil)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de N-(7-(hidroxi(4-isopropilfenil)metil)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (209 mg, 0.48 mmol) obtenida en el Ejemplo 341 en diclorometano (7 mL) se le agregó dióxido de magnesio (415 mg, 4.8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 2:3) para obtener 156 mg (rendimiento: 75%) del compuesto del título. Punto de fusión: 194-195°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.15 (9H, s), 1.26 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.35 (6H, s), 2.00 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.30 (2H, s), 2.84-3.05 (3H, m), 6.62 (1H, br s), 7.25 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[Ejemplo 343]

N-(7-Bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3,3-dimetil-N-(2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida obtenida en el Ejemplo 339, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 66. Rendimiento: 85%. Punto de fusión: 205-206°C (metanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.15 (9H, s), 1.51 (6H, s), 2.05 (3H, s), 2.28 (2H, s), 2.28 (3H, s), 3.02 (2H, s), 6.58 (1H, br s).

[Ejemplo 344]

N-(7-(4-Isopropilphenoxi)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Una solución mezclada de N-(7-bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (500 mg, 1.36 mmol) obtenida en el Ejemplo 343, 4-isopropilfenol (556 mg, 4.08 mmol) y carbonato de potasio (188 mg, 1.36 mmol) en piridina (16 mL) se agitó a 140°C bajo una atmósfera de argón durante 1 hora. El yoduro de cobre (259 mg, 1.36 mmol) se le agregó a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 140°C durante 60 horas. Se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N y una solución de carbonato ácido de sodio saturado acuosa, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4) y, Gilson CLAR para obtener 230 mg (rendimiento: 40%) del compuesto del título. Punto de fusión: 148-149°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.14 (9H, s), 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.42 (6H, s), 2.00 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.84 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 2.97 (2H, s), 6.56 (1H, br s), 6.77 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.7 Hz).

[Ejemplo 345]

3,3-Dimetil-N-(2,2,4,6-tetrametil-7-(4-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando N-(7-bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 343 y 4-metilfenol, el compuesto del título se sintetizó de

la misma manera como en el Ejemplo 344. Rendimiento: 19%.
Punto de fusión: 182-184°C (hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.35 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.98 (3H, br s), 2.08 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.86-2.97 (2H, m), 5.28 (1H, br s), 6.14 (1H, d, J = 3.84 Hz), 6.66 (1H, br s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 5.0 Hz).

[Ejemplo 346]

N-(3-hidroxi-7-(4-isopropilbencil)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-(4-isopropilbencil)-2,2,4,6-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 330, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 234. Rendimiento: 81%. Punto de fusión: 244-245°C (THF-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.13 (9H, s), 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.33 (3H, s), 1.51 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.26 (2H, m), 2.84 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.91 (2H, d, J = 15.0 Hz), 4.76 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.53 (1H, br s), 7.07 (4H, s), 1H no identificado.

[Ejemplo 347]

N-(3-hidroxi-7-(4-isopropilbencil)-2,2,3,4,6-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-(4-isopropilbencil)-2,2,4,6-tetrametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 330 y bromuro de

metilmagnesio, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 239. Rendimiento: 92%. Punto de fusión: 170-171°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.13 (9H, s), 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.33 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.44 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.32 (3H, s), 2.83 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.91 (2H, br), 6.49 (1H, br s), 7.06 (4H, s), 1H no identificado.

[Ejemplo 348]

N-(3-(4-Isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-3H-spiro(1-benzofuran-2,1'-ciclopentan)-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-3H-spiro(1-benzofuran-2,1'-ciclopentano)-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 325, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 57%. Punto de fusión: 209-210°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.06-1.38 (16H, m), 1.50-1.92 (9H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.84 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 4.16 (1H, s), 6.48 (1H, br s), 6.88 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[Ejemplo 349]

N-((cis)-3-(4-Isopropilfenil)-2,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando clorohidrato de (cis)-3-(4-isopropilfenil)-2,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 351 y cloruro de tert-butilacetilo, el

1960

compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 316. Rendimiento: 83%. Punto de fusión: 94-95°C (hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.03 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.09 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.15 (3H, s), 2.19 (2H, s), 2.21 (3H, s), 2.86 (1H, septeto, J = 7.0 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.96-5.05 (1H, m), 6.72 (1H, s), 6.89 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.00 (1H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[Ejemplo 350]

(cis)-3-(4-Isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

Usando (cis)-3-(4-isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran obtenida en el Ejemplo de Referencia 352, (cis)-5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Usando el compuesto, (cis)-N-bencil-3-(4-isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Usando el compuesto, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Rendimiento: 83%. Punto de fusión: 91-92°C (hexano).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 1.06 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.84 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.85 (1H, septeto, J = 7.0 Hz), 3.25 (2H, br s), 4.29 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.83-4.96 (1H, m), 6.83 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[Ejemplo 351]

N-((trans)-3-(4-Isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando 3-(4-isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran obtenida en el Ejemplo de Referencia 347, una mezcla de isómero cis y isómero trans (3:2) of 3-(4-isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 199. Usando la mezcla como el compuesto, una mezcla de isómero cis y isómero trans de 5-bromo-3-(4-isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23. Usando el compuesto, una mezcla de isómero cis y isómero trans de N-bencil-(3-(4-isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)amina se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24. Usando el compuesto, (3-(4-isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il) amina se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 30. Usando el compuesto y cloruro de tert-butilacetilo, una mezcla de isómero cis y isómero trans de N-(3-(4-isopropilfenil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 1. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4) para sintetizar el compuesto del titulo. Rendimiento: 18%. Punto de fusión: 143-144°C (hexano).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.46 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.76 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.86 (1H, septeto, $J = 7.0$ Hz), 4.08 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.58-4.67 (1H, m), 6.48 (1H, s), 7.05 (2H, d, $J =$

8.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[Ejemplo 352]

N-(7-(Hidroxipiridin-2-il)metil)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

A una solución de 2-bromopiridina (553 mg, 3.5 mmol) en éter de dietilo (3.0 mL) se le agregó gota a gota a -70°C bajo atmósfera de argón n-butilitio (1.6 M, solución de hexano, 2.13 mL, 3.4 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se le agregó gota a gota a -70°C una solución de N-(7-formil-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (317 mg, 1.0 mmol) obtenida en el Ejemplo 340 en THF (4.0 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Se le agregó agua a la solución de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo:hexano = 1:10), y luego por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener 270 mg (rendimiento: 68%) del compuesto del título. Punto de fusión: 176-177°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.35 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.98 (3H, br s), 2.08 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.86-2.97 (2H, m), 5.28 (1H, br s), 6.14 (1H, d, J = 3.84 Hz), 6.66 (1H, br s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 5.0 Hz).

[Ejemplo 353]

N-(7-(1-Hidroxí-2-(4-isopropilfenil)etil)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-formil-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 340 y cloruro de 4-isopropilbencilo, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 341. Rendimiento: 92%. Sustancia amorfa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 y 1.17 (9H, s x 2), 1.20-1.25 (6H, m), 1.45 y 1.48 (6H, s x 2), 1.88 (3H, s), 2.05 y 2.07 (3H, s x 2), 2.24 y 2.25 (2H, s x 2), 2.79-3.11 (5H, m), 3.76 (1H, br d, J = 16.0 Hz), 4.87-5.00 (1H, m), 6.69 (1H, br s), 7.03-7.13 (4H, m).

[Ejemplo 354]

N-(7-(2-(4-Isopropilfenil)etil))-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-(1-hidroxí-2-(4-isopropilfenil)etil)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 353, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 64%. Punto de fusión: 144-145°C (hexano-acetato de etilo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.15 (9H, s), 1.23 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.43 (6H, s), 2.07 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.69-2.88 (5H, m), 2.92 (2H, br s), 6.51 (1H, br s), 7.15 (4H, s).

[Ejemplo 355]

N-(7-(1-Hidroxí(fenil)metil)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-formil-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetil-butanamida obtenida en el Ejemplo 340 y bromuro de fenilmagnesio, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 239. El rendimiento fue cuantitativo. Sustancia amorfa.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.38 (3H, s), 1.49 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.92 (2H, s), 4.24 (1H, br d, $J = 10.0$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 6.68 (1H, br s), 7.20-7.36 (5H, m).

[Ejemplo 356]

N-((7-Bencil)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando N-(7-(1-hidroxifenil)metil)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 355, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 74%. Punto de fusión: 129-130°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.46 (6H, s), 2.04 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.96 (2H, br s), 3.93 (2H, br s), 6.49 (1H, br s), 7.10-7.20 (5H, m).

[Ejemplo 357]

3,3-Dimetil-N-(2,2,4,6-tetrametil-7-(2-metilbencil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)butanamida

Usando N-(7-formil-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetil-butanamida obtenida en el Ejemplo 340 y bromuro de 2-metilfenilmagnesio, N-(7-(hidroxifenil)metil)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida se sintetizó de la

misma manera como en el Ejemplo 239. Usando el compuesto, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 271. Rendimiento: 24%. Punto de fusión: 175-176°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.13 (9H, s), 1.41 (6H, s), 1.94 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.38 (3H, s), 2.96 (2H, br s), 3.85 (2H, br s), 6.54 (1H, br s), 6.76 (1H, d, J= 7.0 Hz), 6.98-7.14 (3H, m).

[Ejemplo 358]

N-((3R)-7-(2-Furil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando (-)-N-((3R)-7-bromo-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 51 y 2-furil(difenil)metanol, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 107. Rendimiento: 6%. Punto de fusión: 214-217°C (acetato de etilo-hexano).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.89 (3H, s), 2.27 (5H, s), 2.86 (1H, septeto, J= 6.9 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 4.9, 8.6 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 4.9, 9.1 Hz), 4.87 (1H, dd, J = 8.6, 9.1 Hz), 6.51 (1H, dd, J = 1.6, 3.3 Hz), 6.53 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.07 (2H, d, J= 8.2 Hz), 7.13 (2H, d, J= 8.2 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.6 Hz).

[Ejemplo 359]

N-((3R)-7-Benzoil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

Usando (+)-N-((3R)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-

1930
1966

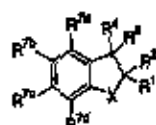
dihidro-1-benzofuran-5-il}-3,3-dimetilbutanamida obtenida en el Ejemplo 37 y cloruro de benzoilo, el compuesto del título se obtiene de la misma manera como en el Ejemplo 38. Rendimiento: 74%. Punto de fusión: 205-206°C (acetato de etilo-hexano).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.93 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.34 (1H, dd, $J = 4.9, 8.6$ Hz), 4.54 (1H, dd, $J = 4.9, 9.1$ Hz), 4.77 (1H, dd, $J = 8.6, 9.1$ Hz), 6.59 (1H, s), 7.06 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.46 (2H, dd, $J = 7.4, 7.7$ Hz), 7.57 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 7.7$ Hz).

Las estructuras de los compuestos de los ejemplos se muestran en las siguientes tablas 1 a 7.

1931
1967

[Tabla 1]



Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Comentario
1	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
2	O	H	H	4-PrPh	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
3	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	H	
4	O	H	H	4-PrPh	H	H	t-BuCH ₂ CONH	H	H	
5	O	H	H	4-PrPh	Me	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
6	O	H	H	4-PrPh	Me	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
7	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	Forma (R)-(+)
8	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	Forma (S)-(-)
9	O	H	H	4-PrPh	H	Me	CH ₂ (CH ₂) ₂ CONH	Me	Me	
10	O	H	H	4-PrPh	H	Me	CH ₂ (CH ₂) ₂ CONH	Me	Me	
11	O	H	H	4-PrPh	H	Me	CH ₂ (CH ₂) ₂ CONH	Me	Me	
12	O	H	H	4-PrPh	H	Me	4-MeOPhCH ₂ CONH	Me	Me	
13	O	H	H	4-PrPh	H	Me	4-MeOPh(CH ₂) ₂ CONH	Me	Me	
14	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuNHCONH	Me	Me	
15	O	H	H	4-PrPh	H	Me	EtOCH(O)CONH	Me	Me	
16	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuOCH(O)CONH	Me	Me	
17	O	H	H	4-PrPh	H	Me	EtOCH(O)CONH	Me	Me	
18	O	H	H	4-PrPh	H	Me	EtCH(OH)CONH	Me	Me	
19	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH(OH)CONH	Me	Me	
20	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	CHO	
21	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	CH ₂ OH	
22	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	MeCH(OH)	
23	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Et	
24	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	menos polar
25	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	mas polar
26	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	CH ₂ pirrolidina	
27	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	CH ₂ NMe ₂	
28	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	MeCH(OH)	menos polar
29	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	MeCH(OH)	mas polar
30	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	EtCH(OH)	menos polar
31	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	EtCH(OH)	mas polar
32	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Ac	
33	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me ₂ CH(OH)	
34	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	n-Pr	
35	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Br	
36	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	MeO	
37	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	H	Forma (R)-(+)
38	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Ac	Forma (R)-(+)
39	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	CHO	Forma (R)-(-)
40	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	MeCH(OH)	Forma (R)-(+), menos polar
41	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	MeCH(OH)	Forma (R)-(+), mas polar
42	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Et	Forma (R)-(+)
43	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	EtCH(OH)	Forma (R)-(+), menos polar
44	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	EtCH(OH)	Forma (R)-(+), mas polar
45	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	n-Pr	Forma (R)-(+)
46	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me ₂ CH(OH)	Forma (R)-(+)
47	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuNHCONH	Me	H	Forma (R)-(+)
48	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuNHCONH	Me	CHO	Forma (R)-(-)
49	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuNHCONH	Me	CH ₂ OH	Forma (R)-(+)
50	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuNHCONH	Me	Me	Forma (R)-(+)
51	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Br	Forma (R)-(-)
52	O	H	H	4-PrPh	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	MeO	Forma (R)-(+)

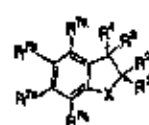
[Tabla 2]



Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	Comentarios
53	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
54	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
55	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
56	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
57	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
58	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
59	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
60	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
61	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
62	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
63	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
64	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
65	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
66	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
67	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
68	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
69	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
70	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
71	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
72	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
73	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
74	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
75	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
76	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
77	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
78	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
79	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
80	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
81	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
82	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
83	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
84	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
85	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
86	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
87	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
88	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
89	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
90	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
91	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
92	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
93	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
94	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
95	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
96	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
97	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
98	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
99	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
100	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
101	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
102	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
103	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
104	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	

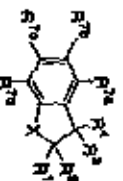
1933
1969

[Tabla 3]



Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Comentario
105	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	3-MeO-Ph	
106	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Ph	Me	
107	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	3-(AcNH)-Ph	
108	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	3-F-Ph	
109	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	3-NO ₂ -Ph	
110	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	3-(CO ₂ Me)-Ph	
111	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	3-AcPh	
112	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	5-(CO ₂ Et)-Ph	
113	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	4-Me-Ph	
114	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	3-Py	
115	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	4-Py	
116	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	B(OH) ₂	
117	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	2-Py	
118	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	5-Me-2-Py	
119	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	6-NH ₂ -2-Py	
120	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	8-(Me ₂ N)-Ph	
121	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	6-(AcNH)-2-Py	
122	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	3-NH ₂ -Ph	
123	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	3-(EtCONH)-Ph	
124	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	8- piperidinilo	
125	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	2- tiazolilo	
126	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	3- tienilo	
127	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	4- imidazolilo	
128	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	3- furilo	
129	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	2- pirrolilo	
130	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	2- tienilo	
131	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	5-Ac-2- tienilo	
132	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	5-Ac-3- tienilo	
133	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	4-Me-2- tiazolilo	
134	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	OH	forma [R]-[+]
135	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	OH	
136	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	EtO	
137	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
138	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	Cl ₂ CH ₂ CONH	Me	Me	
139	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	Cl ₂ CH ₂ CONH	Me	Et	
140	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	Cl ₂ CH ₂ CONH	Me	OMe	
141	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	Cl ₂ CH ₂ CONH	Me	(CH ₂) ₃ OH	
142	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	Cl ₂ CH ₂ CONH	Me	Ph	
143	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	C ₆ H ₅ NOONH	Me	Me	
144	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	Et ₂ NOONH	Me	Me	
145	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	HO(CH ₂) ₃ NHCONH	Me	Me	
146	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	MeO(CH ₂) ₃ NHCONH	Me	Me	
147	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ NHCONH	Me	Me	
148	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	HO(CH ₂) ₃ NHCONH	Me	Et	
149	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	HO(CH ₂) ₃ NHCONH	Me	OMe	
150	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	HO(CH ₂) ₃ NHCONH	Me	(CH ₂) ₃ OH	
151	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	nPrNHCONH	Me	Me	
152	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	HO(CH ₂) ₃ NHCONH	Me	Ph	
153	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	HO(CH ₂) ₃ NHCONH	Me	Ph	
154	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	HO(CH ₂) ₃ NHCONH	Me	Me	
155	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	HO(CH ₂) ₃ NHCONH	Me	Me	
156	O	H	H	4-/Pr-Ph	H	Me	HOCH ₂ CO(CH ₂) ₃ NHCONH	Me	Me	

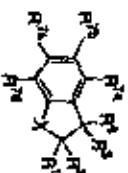
[Tabla 4]



Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Comentario
127	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
128	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
129	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
130	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
131	S	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
132	S	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
133	S	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
134	S	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
135	S	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
136	S	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
137	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
138	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
139	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
140	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
141	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
142	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
143	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
144	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
145	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
146	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
147	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
148	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
149	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
150	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
151	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
152	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
153	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
154	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
155	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
156	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
157	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
158	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
159	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
160	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
161	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
162	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
163	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
164	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
165	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
166	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
167	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
168	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
169	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
170	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
171	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
172	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
173	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
174	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
175	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
176	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
177	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
178	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
179	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
180	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
181	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
182	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
183	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
184	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
185	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
186	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
187	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
188	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
189	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
190	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
191	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
192	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
193	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
194	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
195	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
196	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
197	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
198	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
199	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
200	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
201	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
202	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
203	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
204	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
205	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
206	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
207	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
208	S(O)	H	H	H	H	H	H	H	H	H	

1935
1921

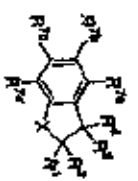
[Tabla 5]



Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Comentario
209	O	H	H	H	H	H	H	t-BuNHCONH
210	O	H	H	H	H	H	H	HOCH ₂ NHCONH
211	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
212	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
213	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
214	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
215	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
216	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
217	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
218	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
219	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
220	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
221	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
222	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
223	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
224	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
225	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
226	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
227	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
228	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
229	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
230	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
231	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
232	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
233	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
234	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
235	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
236	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
237	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
238	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
239	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
240	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
241	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
242	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
243	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
244	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
245	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
246	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
247	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
248	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
249	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
250	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
251	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
252	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
253	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
254	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
255	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
256	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
257	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
258	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
259	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH
260	O	H	H	H	H	H	H	t-BuCH ₂ CONH

1736
1972

[Tabla 6]



Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Comentario
261	O	Me	Me	4-Me-Ph	OH	Me	t-BuOCONH	Me	Me	
262	O	Me	Me	4-Pr-Ph	OH	Me	t-BuOCONH	Me	Me	
263	O	Me	Me	2-Propyl	OH	Me	t-BuOCONH	Me	Me	
264	O	Me	Me	3-CHO-Ph	OH	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
265	O	Me	Me	3-(OH)(CH ₃)-Ph	OH	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
266	O	Me	Me	3-(OH)(Me)(OH)-Ph	OH	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
267	O	Me	Me	4-Me-Ph	OH	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
268	O	Me	Me	2-naf	OH	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
269	O	Me	Me	2-naf	OH	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
270	O	Me	Me	2-naf	OH	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
271	O	Me	Me	2-Me-Ph	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
272	O	Me	Me	3-Me-Ph	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
273	O	Me	Me	3-Pr-Ph	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
274	O	Me	Me	Ph	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
275	O	Me	Me	2-naf	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
276	O	Me	Me	2-Me-O-Ph	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
277	O	Me	Me	Bz	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
278	O	Me	Me	4-Pr-Bz	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
279	O	Me	Me	2-naf	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
280	O	Me	Me	2-Cl-O-Ph	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
281	O	Me	Me	n-Bu	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
282	O	Me	Me	2-naf	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
283	O	Me	Me	(CH ₃) ₂ Ph	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
284	O	Me	Me	4-Br-Ph	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
285	O	Me	Me	4-Me-O-Ph	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
286	O	Me	Me	2,4-Me-O-Ph	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
287	O	Me	Me	c-Hex	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
288	O	Me	Me	2-Py	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
289	O	Me	Me	4-Me-O-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
290	O	Me	Me	3-Me-O-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
291	O	Me	Me	4-Pr-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
292	O	Me	Me	4-CHO-Ph	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
293	O	Me	Me	4-Ac-Ph	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
294	O	Me	Me	4-(CH ₃ (Me)(X)-Ph	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
295	O	Me	Me	2-Pr-Ph	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
296	O	Me	Me	1-piperidino	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
297	O	Me	Me	1-piperidino	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
298	O	Me	Me	1-piperidino	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
299	O	Me	Me	NHPr	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
300	O	Me	Me	NH-(2-Me-O-Ph)	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
301	O	Me	Me	NH-(2-Cl-O-Ph)	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
302	O	Me	Me	1-piperidino	H	Me	t-BuOCONH	Me	Me	
303	O	Me	Me	Me ₂ N	H	Me	t-BuOCONH	Me	Me	
304	O	Me	Me	4-Pr-Ph	H	Me	t-BuOCONH	Me	Me	
305	O	Me	Me	4-Me-Ph	H	Me	t-BuOCONH	Me	Me	
306	O	Me	Me	H	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
307	O	Me	Me	1-piperidino	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
308	O	Me	Me	Me ₂ N	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
309	O	Me	Me	4-Me-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me	
310	O	Me	Me	4-Me-Ph	H	Me	n-PrCONH	Me	Me	
311	O	Me	Me	4-Me-Ph	H	Me	n-BuCONH	Me	Me	
312	O	Me	Me	4-Me-Ph	H	Me	n-PendNH	Me	Me	

t-BuCH₂CONH

1931
1973

[Tabla 7]



Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Comentario
313	O	Me	Me	4-F-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me
314	O	Me	Me	Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me
315	O	Me	Me	4-Br-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me
316	O	Me	Me	4-t-Bu-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me
317	O	Me	Me	4-Br-Ph	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me
318	O	Me	Me	4-Ph-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	H	Me
319	O	Me	Me	4-Ph-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	H
320	O	Me	Me	4-Ph-Ph	H	H	t-BuCH ₂ CONH	H	H
321	O	Me	Me	4-Ph-Ph	H	H	n-PrCONH	H	H
322	O	Me	Me	4-Ph-Ph	H	Me	n-PrCONH	Me	Me
323	O	Me	Me	4-Ph-Ph	H	Me	n-BuCONH	Me	Me
324	O	Me	Me	4-Ph-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me
325	O	Me	Me	4-Ph-Ph	H	Me	Me	n-BuCH ₂ CONH	Me
326	O	Me	Me	Br	H	Me	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me
327	O	Me	Me	4-Ph-Ph	H	H	Me	H	t-BuCH ₂ CONH
328	O	Me	Me	4-Ph-Ph	H	Me	Me	H	t-BuCH ₂ CONH
329	O	Me	Me	4-Ph-Ph	H	H	Me	H	t-BuCH ₂ CONH
330	O	Me	Me	4-Ph-Ph	H	H	t-BuCH ₂ CONH	H	H
331	O	Me	H	H	H	Me	(4-mortolin)(CH ₂) ₂ CONH	Me	Me
332	O	Me	H	H	H	Me	n-BuCONH	Me	H
333	O	Me	H	H	H	Me	t-BuCONH	Me	Br
334	O	Me	H	H	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	4-Ph-Ph-CH(OH)
335	O	Me	CH ₂ OH	H	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	4-Ph-Br
336	O	Me	CH ₂ OH	H	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	4-Ph-Br
337	O	Me	OH (1-pirrolidinio)	H	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	4-Ph-Br
338	O	Me	Me	OH	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	H
339	O	Me	Me	H	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	H
340	O	Me	Me	H	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	CHO
341	O	Me	Me	H	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	4-Ph-Ph-CH(OH)
342	O	Me	Me	H	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	4-Ph-Ph-CO
343	O	Me	Me	H	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Br
344	O	Me	Me	H	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	4-Ph-Ph-O
345	O	Me	Me	H	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	4-Ph-Ph-O
346	O	Me	Me	OH	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	4-Ph-Br
347	O	Me	Me	OH	Me	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	4-Ph-Br
348	O	(CH ₂) ₂	H	4-Ph-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me
349	O	Me	H	4-Ph-Ph	H	H	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me
350	O	Me	H	4-Ph-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me
351	O	Me	H	4-Ph-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Me
352	O	Me	Me	H	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	(2-Ph)CH(OH)
353	O	Me	Me	H	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	4-Ph-Ph-CH(OH)
354	O	Me	Me	H	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	4-Ph-Ph-CH(OH) ₂
355	O	Me	Me	H	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	PhCH(OH)
356	O	Me	Me	H	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	Br
357	O	Me	Me	H	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	2-Me-Br
358	O	H	H	4-Ph-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	2- furilo
359	O	H	H	4-Ph-Ph	H	Me	t-BuCH ₂ CONH	Me	benzolo

forma cis
forma dia
forma trans

forma R
forma R

1238
1974

[Ejemplo de formulación 1]

El compuesto obtenido en el Ejemplo 1 se disuelve en solución salina que contiene polietilen glicol 400 al 30% (p/v) para preparar una solución al 0.01% del compuesto. Esta solución se filtra a través de un filtro bacterial y se dispensa en viales por 10 mL, para proporcionar una solución inyectable para administración intravenosa que contiene 1 mg del compuesto en cada vial.

[Ejemplo de formulación 2]

El compuesto obtenido en el Ejemplo 1 se disuelve en solución salina que contiene ciclodextrina al 5% para preparar una solución al 0.1% del compuesto. Esta solución se filtra a través de un filtro bacterial y se dispensa en viales por 10 mL, para proporcionar una solución inyectable para administración intravenosa que contiene 10 mg del compuesto en cada vial.

[Ejemplo de formulación 3]

(1) El compuesto obtenido en el Ejemplo 1	50 mg
(2) Lactosa	34 mg
(3) Almidón de maíz	10.6 mg
(4) Almidón de maíz (pasta)	5 mg
(5) estearato de magnesio	0.4 mg
(6) carboxilmetilcelulosa de calcio	20 mg
Total	120 mg

De conformidad con un método convencional, el (1) hasta (6) arriba mencionados se mezclan y comprimen por una maquina formadora de tabletas para producir tabletas.

1939
1975

[Ejemplo experimental 1]

El ensayo de enlace [^3H]-CP55,940 con una fracción de membrana celular que expresa el receptor CB1 y CB2 humano.

El ensayo de inhibición de enlace [^3H]-CP55940 se conduce al incubar un receptor CB1 humano que expresa la fracción de membrana celular CHO y el compuesto de prueba, y 500pM [^3H] - CP55940 en solución amortiguadora de reacción (50 mM Tris-HCl (pH7.4), 5 mM MgCl_2 , 2.5 mM EDTA y 0.5% BSA (libre de ácido graso)) a temperatura ambiente durante 60 minutos. La solución de reacción se filtra a través de un filtro GF/C, se lava con 300 μl de solución amortiguadora de lavado (50mM Tris-HCl (pH7.4), 0.05% BSA (libre de ácido graso)) 4 veces, y la radioactividad del filtro se mide con un contador de escintilación Top Count (Packard). Como resultado, el compuesto de prueba tiene un enlace inhibido de [^3H]-CP55940 a la fracción de membrana dependiente de la dosis.

La actividad inhibidora del compuesto de prueba para el enlace [^3H]-CP55940 se calcula por el porcentaje con base en que la radioactividad es del 100% cuando solo se agrega 500pM [^3H]-CP55940, y 0% cuando se agregan 500pM [^3H]-CP55940 y 100nM CP55940 al mismo tiempo. Además, el valor IC_{50} del compuesto de prueba se calcula al analizar concentraciones y porcentajes del compuesto de prueba con PRISM 3.0 (Graphpad Software, Inc.).

El mismo ensayo también se conduce para un receptor CB2 humano que expresa la fracción de membrana células CHO, y la actividad inhibidora para enlace [^3H]-CP55940 se calcula.

Los resultados se muestran en la Tabla 8.

1940
1976

[Tabla 8]

Compuesto No.	CB1 valor IC_{50} (nM)	CB2 valor IC_{50} (nM)
Ejemplo de referencia 153	110	550
Ejemplo de referencia 212	69	<10
Ejemplo de referencia 230	55	55
Ejemplo de referencia 233	38	47
Ejemplo de referencia 234	40	81
Ejemplo 1	20	<10
Ejemplo 7	<10	<10
Ejemplo 9	79	11
Ejemplo 14	20	<10
Ejemplo 22	11	<10
Ejemplo 23	<10	<10
Ejemplo 28	<10	<10
Ejemplo 29	<10	<10
Ejemplo 31	<10	<10
Ejemplo 32	<10	<10
Ejemplo 33	14	<10
Ejemplo 34	<10	<10
Ejemplo 35	<10	<10
Ejemplo 36	<10	<10

[Ejemplo experimental 2]

Acción reductora de la temperatura corporal en ratón

La actividad agonista del receptor CB1 del compuesto de la presente invención se evalúa al investigar el efecto en la temperatura corporal del ratón después de que el fármaco se administra al ratón. En este experimento, se usan ratones machos Jcl: ICR (5 semanas de edad). Después de medir la temperatura rectal con un termómetro (Physitemp BAT-12) que se conecta a una sonda para medir la

1941
1977

temperatura corporal, el compuesto se disuelve en EtOH al 2.2% y G2- β -cyclodextrina 5% (solvente) se administra intraperitonealmente. Solo se administra al grupo de control. 30 minutos después de la administración, la temperatura rectal se mide nuevamente. El experimento se conduce para 4 sujetos por grupo.

El resultado de la prueba se estima como efectivo si el compuesto de la presente invención reduce la temperatura corporal substancialmente por 1°C o mas cuando se compara con el grupo de control 30 minutos después de la administración de 1 mg/kg, i.p.

Los resultados se muestran en la Tabla 9.

{Tabla 9}

Compuesto No.	Resultados probados
Ejemplo 1	Efectivo
Ejemplo 7	Efectivo
Ejemplo 14	Efectivo
Ejemplo 22	Efectivo
Ejemplo 23	Efectivo
Ejemplo 28	Efectivo
Ejemplo 29	Efectivo
Ejemplo 31	Efectivo
Ejemplo 32	Efectivo
Ejemplo 33	Efectivo
Ejemplo 34	Efectivo
Ejemplo 35	Efectivo
Ejemplo 36	Efectivo

1987
1998

Como se muestra en la Tabla 9, el compuesto de la presente invención ejerció inusualmente acción de disminución de la temperatura corporal basado en la actividad agonística del receptor CB1 en las dosis menores.

[Ejemplo Experimental 3]

Efectos de reducción de infarto cerebral en el modelo experimental de infarto cerebral.

En este experimento, Jcl: se usaron ratas macho SD (de 8 semanas de edad). Se insertó una cánula para infusión dentro de la vena carótida común izquierda bajo anestesia de halotano. Se insertó el émbolo recubierto de silicón dentro de la arteria carótida común izquierda, para obstruir la arteria cerebral media (MCAO). Ciento veinte minutos después de la obstrucción, se condujo un poco de anestesia nuevamente con halotano, y se hizo la repercusión con el émbolo removido. Durante la MCAO, las ratas se observaron sobre síntomas neurales. Las ratas que expresaron síntomas neurales típicos se usaron en el experimento. El fármaco se disolvió en 2.2% de EtOH y 5% de G2- β -ciclodextrina (solvente). Se administró el compuesto de prueba intraperitonealmente en tres ocasiones tanto como la dosis mínima la cual se reconoció para tener acción de disminución de temperatura corporal inmediatamente después de la repercusión, y además administrada después de 2, 4 y 6 horas en la misma dosis. Como se usó aquí, el compuesto de la prueba se seleccionó de los compuestos que tuvieron actividades excelentes en el Ejemplo Experimental 1 y en el Ejemplo Experimental 2. La misma cantidad del solvente se administró al grupo de

1943
1979

control. 2 días después del tratamiento MCAO, las ratas se decapitaron, se extrajo el cerebro y se hicieron 6 cortes frontales de 2 mm de espesor bajo enfriamiento con hielo. Cada corte se tiñó con 1% de solución TTC a 37°C por 15 minutos, se fotografió con una cámara digital. El área de la parte blanca de cada corte se midió por software de análisis de imagen (Photoshop (marca comercial)), y el volumen del infarto se calculó por multiplicación del área por el espesor del corte. Como resultado, 30% o más del volumen de infarto se reconoció que se redujo sustancialmente en la dosis de 0.5 mg/kg.

Como se mostró anteriormente, el Compuesto (I), etc., tiene excelente acción de modulación sobre la función del receptor canabinoide. Además, el Compuesto (I), etc., tiene acción protectora sobre el infarto cerebral, y por lo tanto, tiene acciones médicas tales como tratamiento de trastornos cerebrovasculares. Además, El Compuesto (I), etc., se considera que tienen toxicidad muy baja y se transfiere bien dentro del cerebro.

[Aplicación Industrial]

Como se describió anteriormente, se provee un excelente modulador de receptor canabinoide el cual es útil como un fármaco de acuerdo con la presente invención.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

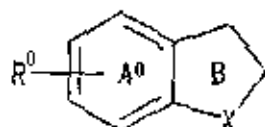
AMG\AMG\ID-120797\WPC14656

1944
1980

Reivindicaciones:

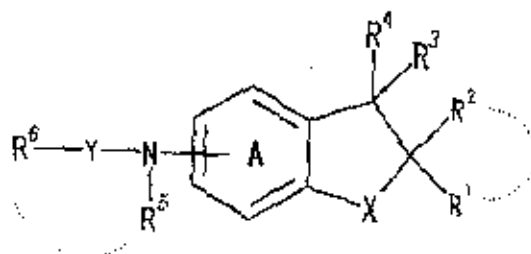
Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones.

1. Un modulador del receptor canabinoide, caracterizado porque contiene un compuesto representado por la fórmula (I₀)



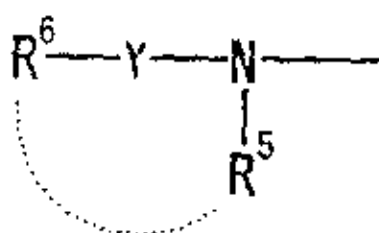
en donde, X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente sustituido o un grupo imino opcionalmente sustituido, R⁰ es un grupo acilamino opcionalmente sustituido, el anillo A⁰ es un anillo de benceno el cual puede además tener un sustituyente además de R⁰, y el anillo B es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido, o una sal del mismo o un profármaco del mismo.

2. El modulador de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto representado por la Fórmula (I₀) o una sal del mismo o un profármaco del mismo es un compuesto representado por la fórmula (I)



1945
1981

en donde, X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente substituido o un grupo imino opcionalmente substituido, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente substituido, un grupo heterocíclico opcionalmente substituido, un grupo hidroxilo opcionalmente substituido, un grupo mercapto opcionalmente substituido o un grupo amino opcionalmente substituido, o R^2 y R^3 pueden tomarse juntos para formar un enlace, o R^1 y R^2 pueden tomarse con el átomo de carbono adyacente para formar un anillo opcionalmente substituido, Y es -CO-, -SO-, ó -SO₂-, R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente substituido, R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente substituido, un grupo hidroxilo opcionalmente substituido o un grupo amino opcionalmente substituido, o R^5 y R^6 pueden tomarse con el átomo de carbono o átomo de azufre adyacente y átomo de nitrógeno para formar un anillo opcionalmente substituido, y el anillo A es un anillo de benceno el cual puede además tener un substituyente además de un grupo representado por la siguiente fórmula



1946
1982

en donde, cada uno de los símbolos tiene el mismo significado como se describe arriba, o una sal del mismo o un profármaco del mismo.

3. El modulador de conformidad con la reivindicación 2, 5 caracterizado porque R^1 y R^2 son un átomo de hidrógeno.

4. El modulador de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R^1 y R^2 son respectivamente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , con la condición de que R^1 y R^2 no son un átomo de hidrógeno al mismo tiempo.

5. El modulador de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto representado por la fórmula (I₀) o la sal del mismo es un agonista del receptor canabinoide.

6. El modulador de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el receptor canabinoide es receptor canabinoide de tipo 1.

7. El modulador de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto representado por la fórmula (I₀) o la sal del mismo es un antagonista del receptor canabinoide.

1947
1983

8. El modulador de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el receptor canabinoide es receptor canabinoide de tipo 1.

9. El modulador de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto representado por la fórmula (I_o) o una sal del mismo es un agonista del receptor canabinoide de tipo 2.

10. El modulador de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es un agente para prevenir, tratar o aliviar dolor agudo, trastornos cerebrovasculares, daño en la medula espinal, lesión en la cabeza, esclerosis múltiple, glaucoma, depresión, vómito, artritis, o asma.

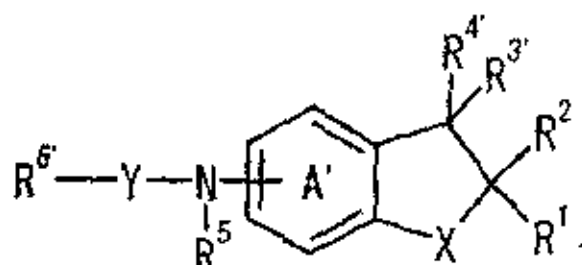
11. El modulador de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es un agente para prevenir o tratar trastornos de la memoria, enfermedades psiquiátricas, obesidad, enfermedades mentales, ansiedad, depresión, fármaco dependencia, Alzheimer, demencia o enfermedad de parkinson, o una ayuda para dejar de fumar.

12. El modulador de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es un agente para prevenir o tratar esclerosis múltiple, enfermedades neurodegenerativas, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, oesofagitis de reflujo, COPD, psoriasis, enfermedades autoinmunes, rechazo al injerto, enfermedades alérgicas,

1948
1984

dolor neuropático, virus de hepatitis o hipertensión, o un agente de inmunidad regulada.

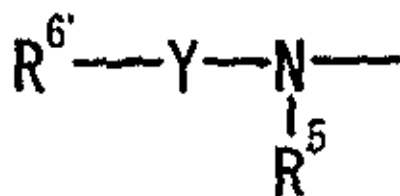
13. Un compuesto representado por la fórmula (I')



caracterizado porque, X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente substituido o un grupo imino opcionalmente substituido, R^1 y R^2 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente substituido, un grupo heterocíclico opcionalmente substituido, un grupo hidroxilo opcionalmente substituido, un grupo mercapto opcionalmente substituido o un grupo amino opcionalmente substituido, o R^1 y R^2 pueden tomarse con el átomo de carbono adyacente para formar un anillo opcionalmente substituido, R^3' es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente substituido, un grupo hidroxilo opcionalmente substituido, un grupo mercapto opcionalmente substituido o un grupo amino opcionalmente substituido, R^4' es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente substituido, un grupo arilo opcionalmente

1945
1985

substituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente substituido, Y es -CO-, -SO-, ó -SO₂-, R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente substituido, R⁶, es un grupo hidrocarburo opcionalmente substituido (con la condición de que ambos de R¹ y R² no son un átomo de hidrógeno, R⁶ no es un anillo de benceno), un grupo hidroxilo opcionalmente substituido o un grupo amino opcionalmente substituido, y el anillo A' es un anillo de benceno el cual puede además tener un substituyente en adición a un grupo representado por la siguiente fórmula



en donde, cada uno de los símbolos tiene el mismo significado como se describe arriba,

o una sal del mismo.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque R¹ y R² son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente substituido, un grupo heterocíclico opcionalmente substituido, un grupo hidroxilo opcionalmente substituido, un grupo mercapto opcionalmente substituido o un grupo amino opcionalmente substituido.

1950
1986

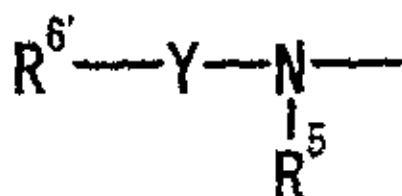
15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno.
16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque R^1 y R^2 son respectivamente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , con la condición de que R^1 y R^2 no son un átomo de hidrógeno al mismo tiempo.
17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque R^3 , es un átomo de hidrógeno.
18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque R^4 , es un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido.
19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque R^4 , es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.
20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque R^4 , es un grupo fenilo el cual puede ser sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido o un grupo alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido.
21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque Y es $-CO-$.

1951
1987

22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque R^5 es un átomo de hidrógeno.

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque X es un átomo de oxígeno.

24. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la posición 5 del heterociclo fusionado en la fórmula (I') está substituida por un grupo representado por la siguiente fórmula



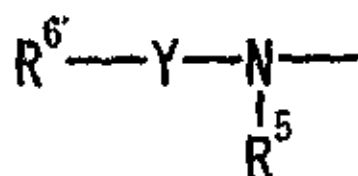
en donde, cada uno de los símbolos tiene el mismo significado como se describe arriba.

25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque la posición 7 del heterociclo fusionado en la fórmula (I') está además substituida por un grupo arilo C_6-14 -alquilo C_1-4 opcionalmente substituido.

26. El compuesto como se describe de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque el grupo arilo C_6-14 alquilo C_1-4 opcionalmente substituido es un grupo bencilo opcionalmente substituido.

1952
1988

27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el anillo A' es un anillo de benceno el cual puede además tener 1 a 3 substituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente substituido, un grupo arilo C₆₋₁₂ opcionalmente substituido, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente substituido y un grupo acilo además de un grupo representado por la siguiente fórmula



en donde, cada uno de los símbolos tiene el mismo significado como se describe arriba.

28. El compuesto de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque la posición 7 del heterociclo fusionado en la fórmula (I₀) es substituido por un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente substituido, un grupo arilo C₆₋₁₂ opcionalmente substituido, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente substituido, o un grupo acilo.

29. El compuesto de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque la posición 7 del heterociclo fusionado en la fórmula (I₀) está substituida por un grupo fenilo, un grupo furanilo, un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, o un grupo

1983
1989

benzoilo, los cuales pueden ser substituidos, respectivamente,

30. N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

(+)-N-((3R)-3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

N-(7-acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

N-(3-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

(+)-N-((3R)-7-acetil-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

(+)-N-(tert-butil)-N'-((3R)-3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea,

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

N-(7-(3-dimetilaminofenil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

N-(3-hidroxipropil)-N'-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)urea,

N-((4-isopropil-3-(2-metoxietoxi)-fenil)-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

N-(7-(4-isopropilbencil)-3,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

N-(3-(4-tert-butilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6,7-trimetil-3H-espiro(1-benzofuran-2,1'-ciclopentan)-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

N-(3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-7-propil-2,3-

1954
1990

dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

(+)-N-((3R)-7-(1-hidroxietil)-3-(4-isoprofenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

N-(7-(6-fluoropiridin-3-il)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

N-(7-(3-furil)-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

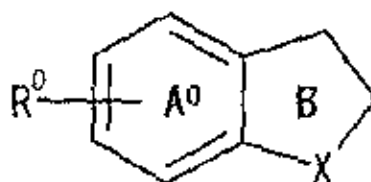
N-(7-hidroxi-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida, o

N-(7-etoxi-3-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilbutanamida.

31. Un profármaco del compuesto de conformidad con la reivindicación 13.

32. Un fármaco, caracterizado porque comprende el compuesto como se describe de conformidad con la reivindicación 13, o un profármaco del mismo.

33. El compuesto representado por la fórmula (I₀)

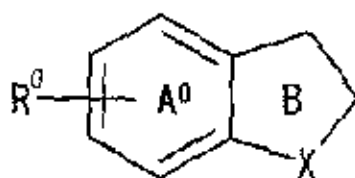


en donde, X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente substituido o un grupo imino opcional mente substituido, R⁰ es un grupo acilamino, el anillo A⁰ es un anillo de benceno el cual puede además tener un substituyente además de R⁰, y el anillo B es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente substituido, o una sal del mismo o un profármaco del mismo, útil para la manufactura de un agente

1955
1991

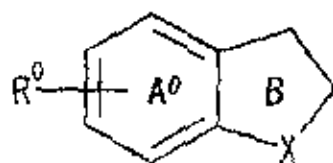
para prevenir o tratar enfermedades cerebrovasculares agudas, daño en la medula espinal, lesión en la cabeza, esclerosis múltiple, glaucoma, depresión, vómito, artritis, o asma; o para la manufactura de un agente analgésico.

34. El compuesto representado por la fórmula (I_g)



en donde, X es un átomo oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente substituido o un grupo imino opcionalmente substituido, R⁰ es un grupo acilamino, el anillo A⁰ es un anillo de benceno el cual puede además tener un substituyente además de R⁰, y el anillo B es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente substituido, o una sal del mismo o un profármaco del mismo, útil para la manufactura de un agente para prevenir o tratar trastornos de la memoria, enfermedades psiquiátricas, obesidad, enfermedades mentales, ansiedad, depresión, farmacodependencia, Alzheimer, demencia o enfermedad de Parkinson, o una ayuda para dejar de fumar.

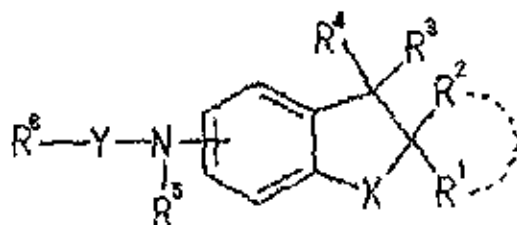
35. El compuesto representado por la fórmula (I_p)



1956
1992

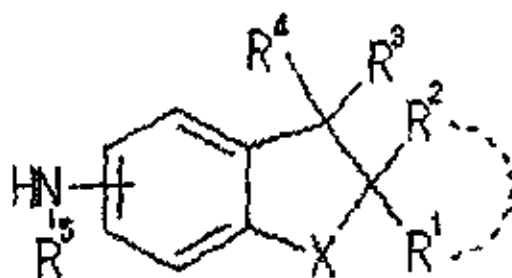
en donde, X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente substituido o un grupo imino opcionalmente substituido, R⁰ es un grupo acilamino, el anillo A⁰ es un anillo de benceno el cual puede además tener un substituyente además de R⁰, y el anillo B es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente substituido, o una sal del mismo o un profármaco del mismo, útil para la manufactura de un agente para prevenir o tratar esclerosis múltiple, enfermedades neurodegenerativas, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, oesofagitis de reflujo, COPD, psoriasis, enfermedades autoinmunes, rechazo al injerto, enfermedades alérgicas, dolor neuropático, virus de hepatitis o hipertensión, o un agente de inmunidad regulada.

36. Un método para preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula



en donde, cada uno de los símbolos tiene el mismo significado como se describe a continuación, o una sal del mismo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula

1954
1993



en donde, X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente substituido o un grupo imino opcionalmente substituido, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente substituido, un grupo heterocíclico opcionalmente substituido, un grupo hidroxilo opcionalmente substituido, un grupo mercapto opcionalmente substituido o un grupo amino opcionalmente substituido, o R^2 y R^3 pueden tornarse juntos para formar un enlace, o R^1 y R^2 pueden tornarse con el átomo de carbono adyacente para formar un anillo opcionalmente substituido, R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente substituido, R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente substituido, un grupo hidroxilo opcionalmente substituido o un grupo amino opcionalmente substituido, o R^5 y R^6 pueden tornarse junto con el átomo de carbono adyacente o átomo de azufre y átomo de nitrógeno para formar un anillo opcionalmente substituido, y el anillo A es un anillo de benceno el cual tiene además un substituyente además de un grupo representado por la fórmula $-NHR^5$ (en donde, cada uno de los símbolos tiene el mismo significado como se describe arriba), o una sal del mismo con, R^6YL , $(R^6Y)_2O$ ó $R^6N=Y$, en donde, L es un grupo de partida, e Y es $-CO-$, $-SO-$, ó $-SO_2-$.

Qdo 14656-891.006-3