



No. 07-104245-00003-0000

Fecha: 2008-07-30 13:01:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 143

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

SOLICITUD
PUBLICADA

Número del expediente: 07-104245

Solicitante: TAKEDA PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED

Apoderado: EMILIO FERRERO

Título de la nueva creación o denominación del signo: "AGENTE PROFILACTICO
O TERAPEUTICO PARA TRANSTORNO DE CONDUCTA NOCTURNO ASOCIADO CON DEMENCIA".

Gaceta: 591

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: GYNOPHARM S.A	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: CALLE 80 No. 78B -201	C.C. ☐	NIT ☒
	Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución: BARRANQUILLA	Cual <u> </u>	
	Teléfono: (571)3719900 Fax: (571)3730818	Número <u>802.006.279-4</u>	
	E-mail: <u> </u>		
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: CARRERA 13 No. 119-95 104	C.C. ☒	NIT ☐
	Teléfono: (571) 2131213 Fax: (571) 6121979	C.E. ☐	Otro ☐
	E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	Cual <u> </u>	
		Número <u>51'975.664</u> TP <u>83823</u>	

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Causal: Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Signo opositor: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo
revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma
tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

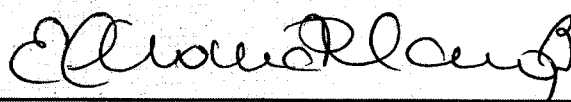
⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA: _____



C.C. 51.975.664

TP. 83823

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 07 104245
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"AGENTE PROFILACTICO O TERAPEUTICO PARA
TRANSTORNO DE CONDUCTA NOCTURNO
ASOCIADO CON DEMENCIA"
Solicitante : TAKEDA PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED.
Opositora : GYNOPHARM S.A.

Publicada en la ~~Gaceta~~ de la Propiedad Industrial

N° 591 del 30 de abril de 2008

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad *GYNOPHARM S.A.* conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "AGENTE PROFILACTICO O TERAPEUTICO PARA TRANSTORNO DE CONDUCTA NOCTURNO ASOCIADO CON DEMENCIA", cuyo titular es TAKEDA

PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular medicamentos para tratar la demencia. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 10 de abril de 2007, reivindicando prioridad bajo la solicitud JP20050107673 del 2005-04-04; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 591 del 30 de abril de 2008, cuya publicación internacional corresponde a la WO2006107027 del 2006-10-12.

2.2. La solicitud colombiana 07 104245 objeto de la presente oposición, se refiere a una composición farmacéutica para prevención o tratamiento de trastornos de conducta nocturnos asociados con demencia, caracterizada porque comprende (S)-

N[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida; que además comprende combinar (S)-N[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida y uno o más fármacos seleccionadas de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista del receptor ácido N-metil-D-aspartico; además por que comprende combinar (S)-N[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida y uno o más fármacos seleccionadas del donepezilo, galantamina, rivastigmina, tacrina, y memantina. Igualmente la presente se refiere a un método para prevenir o tratar trastornos de conducta nocturnos asociados con demencia, caracterizado porque comprende administrar (S)-N[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida; que además comprende administrar (S)-N[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida en combinación con uno o más fármacos seleccionadas de un ácido N-metil-D-aspartico; y, administrar (S)-N[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida en combinación con uno o más fármacos seleccionadas de donepezilo, galantamina, rivastigmina, tacrina, y memantina; y al uso de (S)-N[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida para fabricar una composición farmacéutica para prevención o tratamiento de trastornos de conducta nocturnos asociados con demencia.

- 2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren al uso y a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- “Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- “No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz

de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: ES2175350T publicada el 16 de noviembre de 2002.

2.5. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción revela un compuesto de fórmula (I), en la que R <1> es un hidrocarburo, amino o grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; R <2> es H o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido; R 3 es H o un hidrocarburo o grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; X es CHR <4> , NR <4> , O o S en la cual R <4> es H o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido; Y es C, CH o N; el anillo A es un anillo de 5 a 7 eslabones opcionalmente sustituido; el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido y m es 1 a 4, o una sal del mismo. Según este documento D1, en la página 75, líneas 38 a página 76 línea 50, se refiere a que el compuesto (I) muestra una alta afinidad de unión al receptor de melatonina y el compuesto (I) es altamente selectivo especialmente en el receptor ML-1. Según esta anterioridad el compuesto tiene baja toxicidad, mientras tiene pocos efectos secundarios, y es por lo tanto útil en medicinas y actúa como agonista de la melatonina en mamíferos (por ejemplo, ratones, ratas, hámsters, conejos, felinos, caninos, bovinos, ovejas, monos, seres humanos, etc.) y es útil como una

composición con una afinidad de unión al receptor de melatonina, especialmente composición agonista hacia el receptor de melatonina, y por lo tanto se puede usar para prevenir y curar trastornos del control biorítmico y varios otros trastornos que pueden ser afectados por la melatonina, por ejemplo, trastornos del ritmo de sueño, jet-lag, síndrome del trabajador a turnos, melancolía estacional, trastornos genitales y neuroendocrinos, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, varios trastornos que acompañan al envejecimiento (por ejemplo, para prevenir el envejecimiento, etc.), trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, hemorragia cerebral), daño craneal, daño espinal, estrés, epilepsia, convulsiones, ansiedad, depresión, parkinsonismo, hipertensión, glaucoma, cáncer, insomnio y diabetes. Esta anterioridad D1 también revela que dicha composición actúa como antagonista de la melatonina en mamíferos. Además, es también efectivo para inmunoregulación, notrópico, tranquilización y regulación ovulatoria. Según dicha anterioridad, el compuesto (I) de la composición se puede usar con otros ingredientes activos (por ejemplo, medicinas del tipo de la benzodiazepina que comprende compuestos de benzodiazepina tales como triazolam, diazepam, alprazolam, estazolam, etc.; agentes de regulación del ritmo del sueño que comprenden derivados de ácidos grasos tales como butoctamida y su sal, etc.; sustancias reductoras del sueño que comprenden cis-9,10-octadecenamida, etc.). Así las cosas, además que la presente solicitud comprende un método terapéutico y un uso no patentable a luz de la norma colombiana, también su objeto es derivable de manera obvia y evidente a partir de dicha anterioridad y obtener una composición farmacéutica para prevención o tratamiento de trastornos de conducta nocturnos asociados con demencia, que comprende (S)-N[2(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida; y el combinar (S)-N[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida y uno o más fármacos seleccionadas de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista del receptor ácido N-metil-

D-aspartico. Por lo tanto, visto dicho documento D1, la presente solicitud carece evidentemente de altura inventiva.

2.6. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente ALTURA INVENTIVA.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 07 104245 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.8. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.8.1. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”* A la fecha de prioridad, 4 de abril de 2005, a partir del documento D1, cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera obvia y evidente a una composición farmacéutica para prevención o tratamiento de trastornos de conducta nocturnos asociados con demencia, que comprende (S)-N[2{1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida; y el combinar (S)-N[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida y uno o más fármacos seleccionadas de un inhibidor de acetilcolinesterasa y un antagonista del receptor ácido N-metil-D-aspartico, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.9. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **“AGENTE PROFILACTICO O TERAPEUTICO PARA TRANSTORNO DE CONDUCTA NOCTURNO ASOCIADO CON DEMENCIA”**, cuyo titular es **TAKEDA PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 591 del 30 de abril de 2008.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: ES2175350T publicada el 16 de noviembre de 2002.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

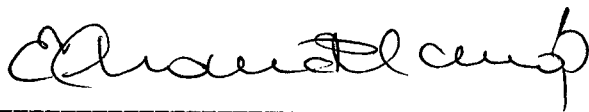
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
 2. Documento que acredita al representante legal de GYNOPHARM S.A.
 3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
 4. Copias de los documentos:
- D1: ES2175350T publicada el 16 de noviembre de 2002.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

12
ST

PODER ESPECIAL

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **07104245**, titulada "**AGENTE PROFILÁCTICO O TERAPÉUTICO PARA TRASTORNO DE CONDUCTA NOCTURNO ASOCIADO**", cuyo titular es **TAKEDA PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED.**, publicada en la gaceta No. 591 del 30 de abril de 2008.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 24 días del mes de Junio de 2008.

GYNOPHARM S.A.

Cédula de Extranjería: No. 319788.

NIT: 802.006.279-4

Representante Legal

Acepto:

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

RECONOCIMIENTO DEL INSTRUMENTO PRIVADO

Ante mí, **WILMA ZAFRA TURBAY**, Notaria
 Veinticinco de Bogotá, comparece

Elías Palacio
100604

Identificada con cédula de ciudadanía
DE 319 708 116

y declara que la firma puesta en el presente
 Instrumento privado es suya y que el contenido
 del mismo es cierto.

Bogotá D.C. **24 JUN. 2008**

FIRMA

WILMA ZAFRA TURBAY
 NOTARIA VEINTICINCO

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Ante la Notaria 2ª del Circuito de Chía, Cundinamarca

Comparece **Eliaz Izquierdo Moreno**
Bohórquez T.P. 83823
51.975.664

quien exhibió C.C. No. **51.975.664**
 expedida en **Bogotá**

y declaró que reconoce como suya la firma que aparece
 en el presente Instrumento, que es auténtica y que el contenido del mismo es

El declarante **Eliaz Izquierdo Moreno**
 Chía (Cundinamarca) **29 JUN 2008**

La Notaria.

LLZ Adu. 948

CHIA CUNDINAMARCA
 Notaria 2ª (E)

13

85

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-104245- -00003-0000

Fecha: 2008-07-30 13:01:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 143

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 60,987
FECHA : JULIO 30 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GYNOFARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4638626	19/06/2008	1,596,000.00
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4791510	08/07/2008	266,000.00
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81213510	22/07/2008	532,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	266,000.00
		TOTAL :	\$ 266,000.00

SON: DOSCIENTOS SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

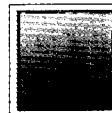
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



01



* 7 1 8 2 2 3 6 6 *



19

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080625

Hora Certificado 11:30:15

Operacion : 02NA40625038

PAGINA No. 1

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura P?blica No. 3,551 del 17 de Dic/bre de 1997, otorgada en la Notaria 3a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta C?mara de Comercio, el 18 de Dic/bre de 1997 bajo el No. 72,965 del libro respectivo, fue constituida la sociedad-----anonima denominada GYNOPHARM S.A.-----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
532	1999/03/25	Notaria 3a. de Barranquilla	80,373	1999/04/13

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

GYNOPHARM S.A.-----

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 802.006.279-4.

MATRICULA MERCANTIL: 245,470.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El t?rmino de duraci?n de la sociedad se fij? hasta el 16 de Dic/bre de 2047.✓

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: a) La fabricacion de capsulas y otro productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario. b) La investigacion, desarrollo

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080625

Hora Certificado 11:30:15

Operacion : 02NA40625038

PAGINA No. 2

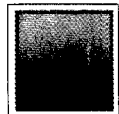
y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal.

c) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos, medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. e) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualesquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c) y d) antes transcritos. f) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativa, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de GYNOPHARM S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. g) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresas o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto; comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o lo de sus socios.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acci?n
Autorizado		
\$*****4,000,000,000	*****4,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****2,672,646,000	*****2,672,646	*****1,000
Pagado		
\$*****2,672,646,000	*****2,672,646	*****1,000

*** CONTINUA ***



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080625

Hora Certificado 11:30:15

Operacion : 02NA40625038

PAGINA No. 3

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: Seran funciones de la junta directiva, entre otras:
Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion y para enajenar o gravar bienes inmuebles y demas activos fijos de la sociedad, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion. Las demas que le sean propias y no esten atribuidas a otro organo social y las que le correspondan en virtud de la ley. la sociedad tendra un Gerente General, quien ejercera la administracion y representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones, entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto. Para enajenar, a cualquier titulo, bienes inmuebles de la sociedad o constituir gravámenes sobre los mismos, deba obtener la aprobacion de la junta directiva, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion; o las demas funciones que le correspondan como representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la junta directiva. El Gerente General tendra un suplente, designado por la junta directiva, quien lo reemplazara con identicas facultades en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal.-----

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 15 del 18 de Febrero de 2008 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Bogota, de la sociedad:

GYNOPHARM S.A.-----
cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 25 de Febrero de 2008 bajo el No. 137,919 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Llobet Poal Manuel	CC.*****14,670,196
2. Zanatta Reheman Leonardo Andres	CC.*****2,760,271
3. Munoz Marroquin Diego	CC.*****7,688,292
4. Montealegre Gonzalez Andres Leonardo	CC.*****79,950,262

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080625

Hora Certificado 11:30:15

Operacion : 02NA40625038

PAGINA No. 4

Suplentes

1. Agudelo Pelaez Luis Hernando	CC.*****14,238,997
2. Aroca Almanza Arleth Ayelina	CC.*****36,718,415
3. Penaranda Urbina Adriana Paola	CC.*****53,120,683
4. tovar Vasquez Ruth	CC.*****52,175,756

C E R T I F I C A

Que seg?n Acta No. 18 del 30 de Octubre de 2003 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 06 de Nov/bre de 2003 bajo el No. 107,783 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificaci?n
Gerente General. Palacios Aragon Luis Alberto	CE.*****319,788

C E R T I F I C A

Que seg?n Acta No. 49 del 03 de Marzo de 2008 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 11 de Marzo de 2008 bajo el No. 138,342 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificaci?n
Suplente del Gerente. Mollajoli Centurion Andres Fernando	CE.*****351,283

C E R T I F I C A

Que seg?n Acta No. 16 del 08 de Mayo de 2008 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 22 de Mayo de 2008 bajo el No. 140,053 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificaci?n
Revisor Fiscal Marroquin Sepulveda Edgar	CC.*****17,147,542

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 23 de Noviembre del 2.000 bajo el No. 1.872 del libro repectivo, consta que el senor RUBEN MINSKI GONTOVNIK C.C. No. 7.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-

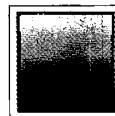
*** CONTINUA ***



01



* 7 1 8 2 2 3 6 8 *



Handwritten initials or signature.

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080625

Hora Certificado 11:30:15

Operacion : 02NA40625038

PAGINA No. 5

732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 12 de junio del 2.002, bajo el 2.164 del libro respectivo, consta que el senor JORGE CASTELLANOS MARTINEZ, identificado con C.C.No.19.460.089, actuando como representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, identificada con la cedula de ciudadania No.32.732.070 de Barranquilla, mediante documento privado de octubre 10/2000, inscrito en la Camara de Comercio de Barranquilla bajo el No.1.872 del libro respectivo, para que en representacion de GYNOPHARM S.A, suscriba las declaraciones cambiarias a los que esta obligada GYNOPHARM S.A. en el giro ordinario de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que en esta Camara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolucion, liquidacion o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su ?ltima Renovacion fue el: 23 de Abril de 2008.

La informacion sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matricula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

Handwritten signature or stamp.

81

ANEXO 1



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 175 350**

⑤① Int. Cl.⁷: C07D 307/93, C07D 311/94

C07D 491/04, A61K 31/40

A61K 31/34, C07D 317/70

C07D 263/56, C07D 263/58

C07D 265/34, //C07D 491:04

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **97905450.9**

⑧⑥ Fecha de presentación: **05.03.1997**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 885 210**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **23.12.1998**

⑤④ Título: **Compuestos tricíclicos que tienen afinidad de unión a receptores de melatonina, su producción y uso.**

③① Prioridad: **08.03.1996 JP 51491/96**
12.07.1996 JP 183667/96
13.02.1997 JP 29185/97

⑦③ Titular/es: **Takeda Chemical Industries, Ltd.**
1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.11.2002

⑦② Inventor/es: **Ohkawa, Shigenori;**
Uchikawa, Osamu;
Fukatsu, Kohji y
Miyamoto, Masaomi

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.11.2002

⑦④ Agente: **Tavira Montes-Jovellar, Antonio**

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

DESCRIPCION

Compuestos tricíclicos que tienen afinidad de unión a receptores de melatonina, su producción y uso.

Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto tricíclico con excelente afinidad de unión al receptor de melatonina, a un procedimiento para su producción y a su uso.

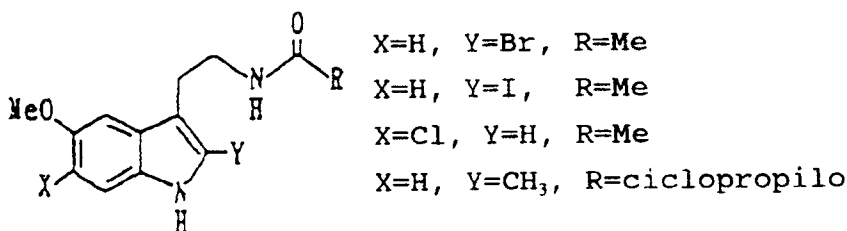
Antecedentes de la técnica

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina), que es una hormona sintetizada y secretada principalmente en la glándula pineal, se incrementa en circunstancias de oscuridad y decrece en circunstancias de luz. La melatonina influye supresivamente sobre las células pigmentarias y las gónadas femeninas, y actúa como factor sincrónico del reloj biológico mientras forma parte de la transmitancia del código fotoperiódico. Por lo tanto, se espera que la melatonina se use para la terapia de enfermedades relacionadas con la actividad de la melatonina, tales como trastornos endocrinos y de la reproducción, trastornos del ritmo de sueño-vigilia, síndrome del jet-lag y varios trastornos relacionados con el envejecimiento, etc.

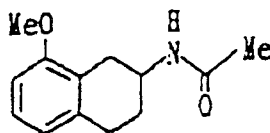
Recientemente, se ha publicado que la producción de melatonina podría poner a cero el reloj del envejecimiento del cuerpo (véase, Ann. N. Y. Acad. Sci., Vol. 719, pp. 456-460 (1.994)). Como se publicó previamente, sin embargo, la melatonina se metaboliza fácilmente por enzimas metabólicas en vivo (véase Clinical Examinations, Vol. 38, No. 11, pp. 282-284 (1.994)). Por lo tanto, no se puede decir que la melatonina es apropiada como sustancia farmacéutica.

Se conocen varios agonistas y antagonistas de la melatonina tales como los mencionados a continuación.

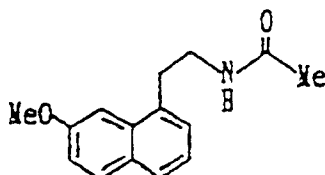
(1) El documento EP-A-578620 describe compuestos de:



(2) El documento EP-A-420064 describe un compuesto de



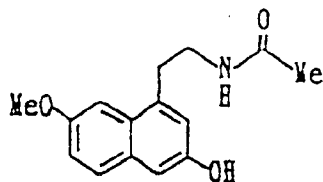
(3) El documento EP-A-447285 describe un compuesto de



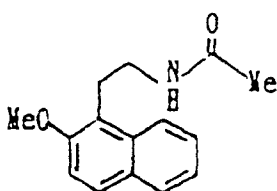
19
92

ES 2 175 350 T3

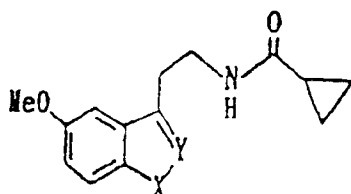
(4) El documento EP-A-662471 describe un compuesto de



(5) El documento EP-A-591057 describe un compuesto de

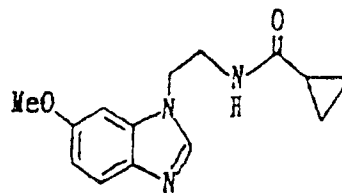


(6) El documento EP-A-527687 describe compuestos de

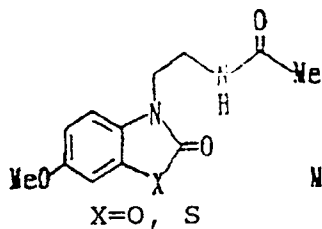


X=S, O, Y=CH

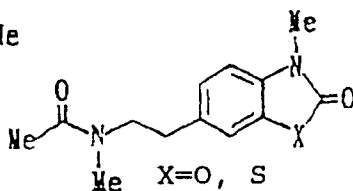
X=O, NH, Y=N



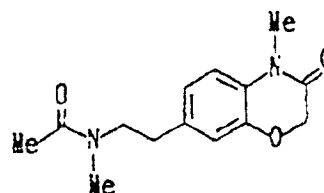
(7) El documento EP-A-506539 describe compuestos de:



X=O, S

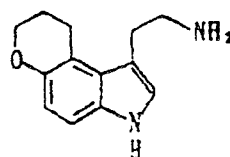
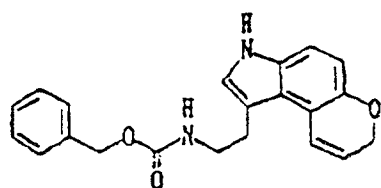


X=O, S



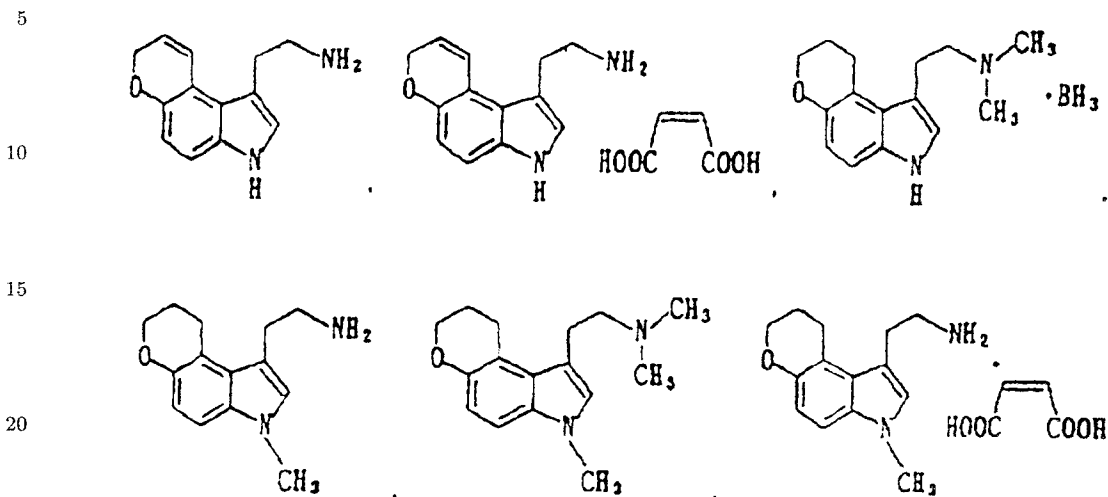
Se conocen compuestos tricíclicos o más policíclicos con un resto de éter cíclico, tales como los mencionados a continuación.

(1) Compuestos de:



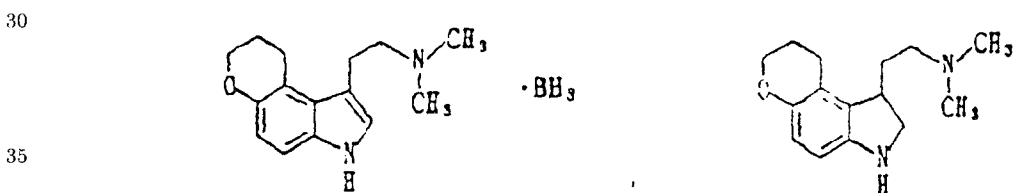
se describen en Tetrahedron Lett., Vol. 36, p. 7.019 (1.995).

(2) Compuestos de:



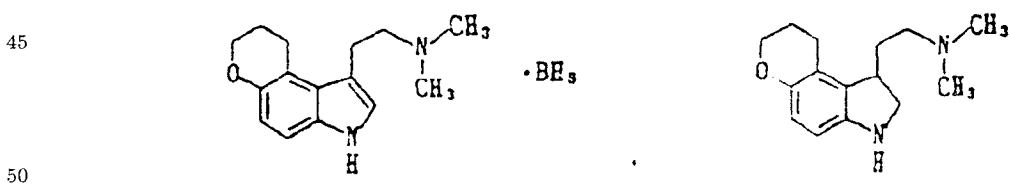
25 se describen en J. Med. Chem., Vol. 35, p. 3.625 (1.992).

(3) Compuestos de:



40 se describen en Tetrahedron, Vol. 48, p. 1.039 (1.992).

(4) Compuestos de:



se describen en Tetrahedron Lett., Vol. 32, p.3.345 (1.991).

55 (5) Un compuesto de:

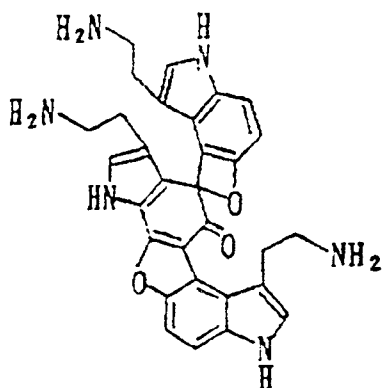
60

24

5

10

15



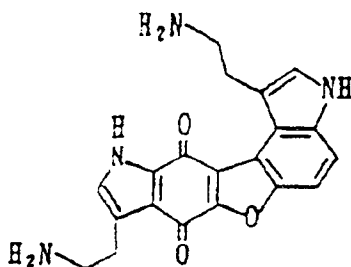
se describe en Bioorg. Chem., Vol. 18, p. 291 (1.990).

20

(6) Un compuesto de:

25

30



35

se describe en J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem., Vol. 278, p. 249 (1.990).

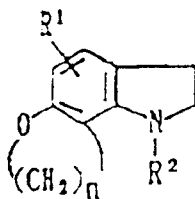
Sin embargo, no hay ninguna publicación que se refiera a la relación entre estos compuestos y los receptores de melatonina.

40

Como compuestos tricíclicos con una afinidad por el receptor de melatonina, se conocen los compuestos de:

45

50



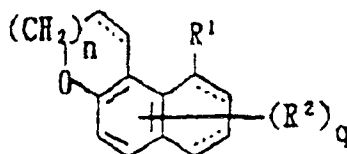
55

en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆; R² representa -CR³R⁴(CH₂)_pNR⁵COR⁶ (en la que R³, R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ y R⁶ representa un grupo alquilo de C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo de C₃₋₇); n representa un número entero de 2 a 4; y p representa un número entero de 1 a 4 (WO-A-9517405), y compuestos de:

60

77
45

5



- 10 en la que R^1 representa $-CR^3R^4(CH_2)_pNR^5COR^6$ (en la que R^3 , R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} y R^6 representa un grupo alquilo de C_{1-6} o un grupo cicloalquilo de C_{3-7}); R^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} , OR^7 o CO_2R^7 (en la que R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6}), con tal de que cuando q es 2, cada R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} , OR^7 o CO_2R^7 ; n representa un número entero de 0 a 2; p representa un número entero de 1 a 4; y q representa 1 ó 2 (WO-A-9529173).

Los agonistas de la melatonina que tienen diferentes estructuras de la de la melatonina y que tienen una excelente afinidad de unión al receptor de melatonina, excelente movilidad intracerebral y excelente estabilidad metabólica se espera que sean más efectivos como remedio farmacéutico que la melatonina.

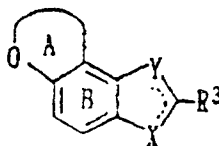
Actualmente, no se conocen compuestos que sean completamente satisfactorios con respecto a su actividad sobre el receptor de melatonina, y a su estabilidad metabólica y movilidad intracerebral. Por lo tanto, se desea sinceramente desarrollar compuestos que son diferentes de los compuestos conocidos anteriormente mencionados con respecto a su estructura química, que tengan actividad agonista o antagonista hacia el receptor de melatonina y que sean por lo tanto completamente satisfactorios para su uso en medicinas tales como preparaciones farmacéuticas.

Sumario de la invención

30

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto que esta caracterizado por tener un grupo R^1 -CO-amino-alquilenos de C_{1-4} (en el que R^1 tiene los mismos significados que se definen aquí anteriormente) en Y del resto del esqueleto básico de la fórmula:

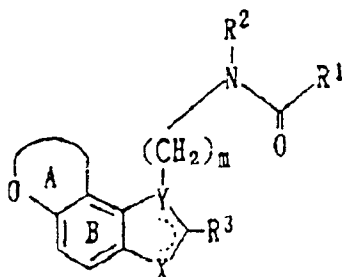
35



40

en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que se definen aquí anteriormente y está representado por la fórmula:

45



55

(I)

- 60 en la que R^1 representa un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido; R^3 representa un átomo de hidrógeno,

un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X representa CHR^4 , NR^4 , O, o S en las que R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido;

5

Y representa C, CH o N, con tal de que cuando X es CH_2 , Y es C o CH;

..... representa un enlace sencillo o un doble enlace; el anillo A representa un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene oxígeno, opcionalmente sustituido; el anillo B representa un anillo bencénico
10 opcionalmente sustituido; y

m representa un número entero de 1 a 4, o una de sus sales [de aquí en adelante denominado compuesto (I)], que tiene una inesperada buena afinidad de unión al receptor de melatonina, como agonista de la melatonina y es por lo tanto suficientemente satisfactorio para su uso en medicinas tales como preparaciones farmacéuticas.
15

Explicación detallada de la invención

La presente invención proporciona;

20

(1) el compuesto (I),

(2) el compuesto del anterior (1), en el que R^1 es (i) un grupo alquilo de C^{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , o arilo de C_{6-14} que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, un alquilo de C_{1-6} opcionalmente halogenado, alcoxi de C_{1-6} , amino, mono-alquilamino de C_{1-6} , di-alquilamino de C_{1-6} , carboxilo, alquil de C_{1-6} -carbonilo, alcoxi de C_{1-6} -carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C_{1-6} -carbamoilo, di-alquil de C_{1-6} -carbamoilo, arilo de C_{6-10} -carbamoilo, ariloxi de C_{6-10} y un alquil de C_{1-6} -carbonilamino opcionalmente halogenado,
25

30

(ii) un grupo amino que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-6} y arilo de C_{6-14} , cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, un alquilo de C_{1-6} opcionalmente halogenado, alcoxi de C_{1-6} , amino, mono-alquilamino de C_{1-6} , di-alquilamino de C_{1-6} , carboxilo, alquil de C_{1-6} -carbonilo, alcoxi de C_{1-6} -carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C_{1-6} -carbamoilo, di-alquil de C_{1-6} -carbamoilo, aril de C_{6-10} -carbamoilo, arilo de C_{6-10} , ariloxi de C_{6-10} , y un alquil de C_{1-6} -carbonilamino opcionalmente halogenado, o
35

(iii) un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, grupo que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, alquilo de C^{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , alquinilo de C_{2-6} , alquenilo de C_{2-6} , aralquilo de C_{7-11} , arilo de C_{6-10} , alcoxi de C_{1-6} , ariloxi de C_{6-10} , formilo, alquil de C_{1-6} -carbonilo, aril de C_{6-10} -carbonilo, formiloxi, alquil de C_{1-6} -carboniloxi, aril de C_{6-10} -carboniloxi, carboxilo, alcoxi de C_{1-6} -carbonilo, aralquiloxi de C_{7-11} -carbonilo, carbamoilo, un alquil de C_{1-4} opcionalmente halogenado, oxo, amidino, imino, amino, mono-alquilamino de C_{1-4} , di-alquilamino de C_{1-4} , amino cíclico de 3 a 6 miembros, alquilenodioxo de C_{3-8} , hidroxilo, nitro, ciano, mercapto, sulfo, sulfino, fosfona, sulfamoilo, mono-alquil de C_{1-6} -sulfamoilo, di-alquil de C_{1-6} -sulfamoilo, alquiltio de C_{1-6} , ariltio de C_{6-10} , alquil de C_{1-6} -sulfinilo, aril de C_{6-10} -sulfinilo, alquil de C_{1-6} -sulfonilo y aril de C_{6-10} -sulfonilo;
40
45
50

R^2 es (i) un átomo de hidrógeno o (ii) un grupo alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-6} o arilo de C_{6-14} que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, un alquilo de C_{1-6} opcionalmente halogenado, alcoxi de C_{1-6} , amino, mono-alquilamino de C_{1-6} , di-alquilamino de C_{1-6} , carboxilo, alquil de C_{1-6} -carbonilo, alcoxi de C_{1-6} -carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C_{1-6} -carbamoilo, di-alquil de C_{1-6} -carbamoilo, aril de C_{6-10} -carbamoilo, arilo de C_{6-10} , ariloxi de C_{6-10} y un alquil de C_{1-6} -carbonilamino opcionalmente halogenado.
55

R^3 es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-6} o arilo de C_{6-14} que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, un alquilo de C_{1-6} opcionalmente halo-
60

genado, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono-alquilamino de C₁₋₆, di-alquilamino de C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀, y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado o (iii) un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, grupo que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, alquinilo de C₂₋₆, alquenilo de C₂₋₆, aralquilo de C₇₋₁₁, arilo de C₆₋₁₀, alcoxi de C₁₋₆, ariloxi de C₆₋₁₀, formilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, aril de C₆₋₁₀-carbonilo, formiloxi, alquil de C₁₋₆-carboniloxi, aril de C₆₋₁₀-carboniloxi, carboxilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, aralquilo de C₇₋₁₁-carbonilo, carbamoilo, un alquilo de C₁₋₄ opcionalmente halogenado, oxo, amidino, imino, amino, mono-alquilamino de C₁₋₄, di-alquilamino de C₁₋₄, amino cíclico de 3 a 6 miembros, alquilenodioxo de C₃₋₈, hidroxilo, nitro, ciano, mercapto, sulfo, sulfino, fosfeno, sulfamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-sulfamoilo, di-alquil de C₁₋₆-sulfamoilo, alquiltio de C₁₋₆, ariltio de C₆₋₁₀, alquil de C₁₋₆-sulfino, aril de C₆₋₁₀-sulfino, alquil de C₁₋₆-sulfonilo y aril de C₆₋₁₀-sulfonilo;

R⁴ es (i) un átomo de hidrógeno o (ii) un grupo alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, o arilo de C₆₋₁₄ que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono-alquilamino de C₁₋₆, di-alquilamino de C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀ y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado;

el anillo A es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente, además de átomos de carbono y un átomo de oxígeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, grupo que puede estar substituido con 1 a 4 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en (i) un grupo alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o arilo de C₆₋₁₄ que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono-alquilamino de C₁₋₆, di-alquilamino de C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀, y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado, (ii) un halógeno, (iii) alcoxi de C₁₋₆, (iv) ariloxi de C₆₋₁₀, (v) formilo, (vi) alquil de C₁₋₆-carbonilo, (vii) aril de C₆₋₁₀-carbonilo, (viii) formiloxi, (ix) alquil de C₁₋₆-carboniloxi, (x) aril de C₆₋₁₀-carboniloxi, (xi) carboxilo, (xii) alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, (xiii) aralquilo de C₇₋₁₁-carbonilo, (xiv) carbamoilo, (xv) un alquilo de C₁₋₄ opcionalmente halogenado, (xvi) oxo, (xvii) amidino, (xviii) imino, (xix) amino, (xx) mono-alquilamino de C₁₋₄, (xxi) di-alquilamino de C₁₋₄, (xxii) amino cíclico de 3 a 6 miembros, (xxiii) alquilenodioxo de C₁₋₃, (xxiv) hidroxilo, (xxv) nitro, (xxvi) ciano, (xxvii) mercapto, (xxviii) sulfo, (xxix) sulfino, (xxx) fosfeno, (xxxii) sulfamoilo, (xxxiii) mono-alquil de C₁₋₆-sulfamoilo, (xxxiv) di-alquil de C₁₋₆-sulfamoilo, (xxxv) alquiltio de C₁₋₆, (xxxvi) ariltio de C₆₋₁₀, (xxxvii) alquil de C₁₋₆-sulfino, (xxxviii) aril de C₆₋₁₀-sulfino, (xxxix) alquil de C₁₋₆-sulfonilo y (xl) aril de C₆₋₁₀-sulfonilo; y el anillo B es un anillo bencénico que puede estar substituido con 1 ó 2 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en (i) un halógeno, (ii) un grupo alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, o arilo de C₆₋₁₄ que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono-alquilamino de C₁₋₆, di-alquilamino de C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀ y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado,

(iii) un grupo amino que puede estar substituido con 1 ó 2 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, y arilo de C₆₋₁₄, cada uno de los cuales puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono-alquilamino de C₁₋₆, di-alquilamino de C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀, y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado, (iv) un grupo alcanoilamino de C₁₋₆, (v) un grupo alcoxi de C₁₋₆ que puede estar substituido con 1 a 3 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono-alquilamino de C₁₋₆, di-alquilamino de C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀

78
98

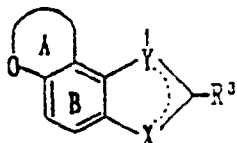
ES 2 175 350 T3

de C₆₋₁₀ y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado o (vi) un grupo alquenilendioxi de C₁₋₃,

(3) el compuesto del anterior (1), en el que

5

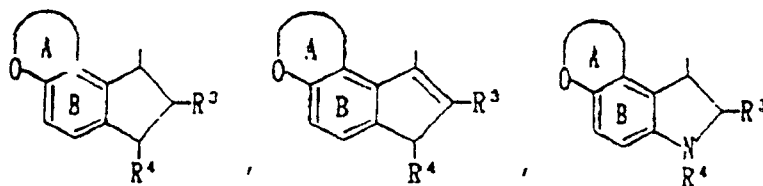
10



es

15

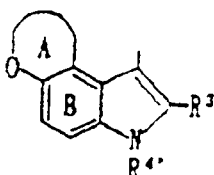
20



25

o

30



35

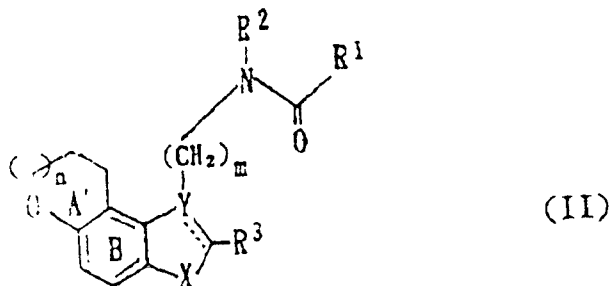
en la R^{4'} es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido y los otros símbolos son como se definen anteriormente,

40

(4) el compuesto del anterior (1), que es un compuesto de la fórmula:

45

50



55

en la que el anillo A' es un anillo heterocíclico que contiene oxígeno, opcionalmente sustituido:

n es un número entero de 0 a 2;

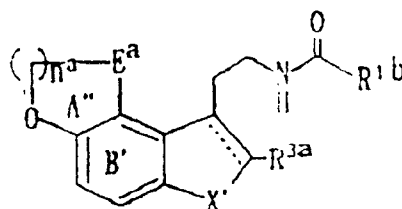
60

----- y son iguales o diferentes y cada uno es un enlace sencillo o un doble enlace;

y los otros símbolos son como se definen anteriormente,

ES 2 175 350 T3

- (5) el compuesto del anterior (1), en el que R^1 es (i) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido, (ii) un grupo cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido, (iii) un grupo alqueno de C_{2-6} opcionalmente sustituido, (iv) un grupo arilo de C_{6-14} opcionalmente sustituido, (v) un grupo mono- o di-alquilamino de C_{1-6} opcionalmente sustituido, (vi) un grupo arilamino de C_{6-14} opcionalmente sustituido, o (vii) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene nitrógeno, opcionalmente sustituido,
- (6) el compuesto del anterior (1), en el que R^2 es un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente halogenado,
- (7) el compuesto de anterior (1), en el que R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido,
- (8) el compuesto del anterior (1), en el que R^2 es un átomo de hidrógeno,
- (9) el compuesto del anterior (1), en el que R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido,
- (10) el compuesto del anterior (1), en el que R^3 es un átomo de hidrógeno,
- (11) el compuesto del anterior (1), en el que R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido,
- (12) el compuesto del anterior (1), en el que X es CHR^4 ,
- (13) el compuesto del anterior (1), en el que X es CHR^4 y es un enlace sencillo,
- (14) el compuesto del anterior (13), en el que X es CH_2 ,
- (15) el compuesto del anterior (1), en el que X es NR^4 ,
- (16) el compuesto del anterior (1), en el que Y es C o CH ,
- (17) el compuesto del anterior (1), en el que Y es CH ,
- (18) el compuesto del anterior (1), en el que m es 2,
- (19) el compuesto del anterior (1), en el que el anillo A es un anillo de tetrahidrofurano,
- (20) el compuesto del anterior (1), en el que el anillo A está sin sustituir,
- (21) el compuesto del anterior (1), en el que el anillo B está sin sustituir,
- (22) el compuesto del anterior (4), en el que n es 0 o 1,
- (23) el compuesto del anterior (1) que es un compuesto de la fórmula:



en la que R^{1b} es alquilo de C_{1-6} ,

X' es CH_2 , NH o $NCHO$,

..... es un enlace sencillo o un doble enlace,

R^{3a} es un átomo de hidrógeno o un fenilo,

E^a es CH_2CH_2 , $CH=CH$, CH_2O , $CH=N$, $CONH$ o CH_2NH ,

5 n^a es 0 ó 1,

el anillo A'' es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene oxígeno que puede estar sustituido con 1 ó 2 alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con un hidroxilo, y el anillo B' es un anillo bencénico que puede estar sustituido con un halógeno,

10 (24) el compuesto del anterior (23), en el que es un enlace sencillo y X' es NH,

(25) el compuesto del anterior (1), que es (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,

15 (26) el compuesto del anterior (1), que es N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]propionamida,

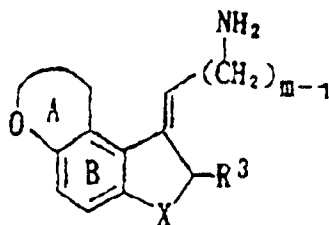
(27) el compuesto del anterior (1), que es N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]butiramida,

(28) el compuesto del anterior (1), que es N-[2-(7-fenil-1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,

25 (29) el compuesto del anterior (1), que es N-[2-(7-fenil-1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butiramida,

(30) un procedimiento para producir un compuesto del anterior (1), que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (i):

30

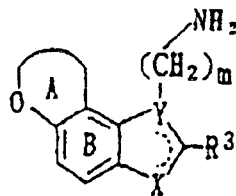


35

40

en la que todos los símbolos son como se definen en el anterior (1), o (ii):

45



50

en la que todos los símbolos son como se definen anteriormente, o una de sus sales, con un compuesto de la fórmula:

55

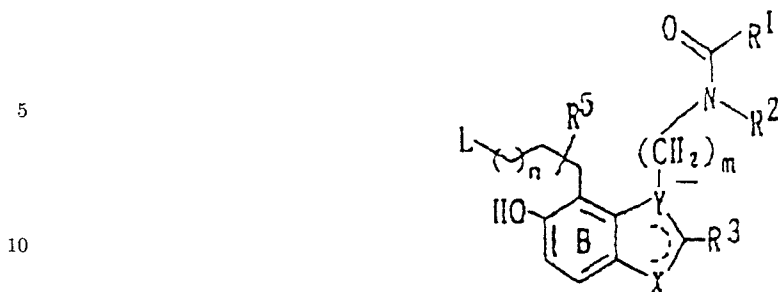


en la que R^1 es como se define anteriormente, o una de sus sales o uno de sus derivados reactivos, si es necesario, sometiendo al compuesto resultante a reducción y/o alquilación,

60

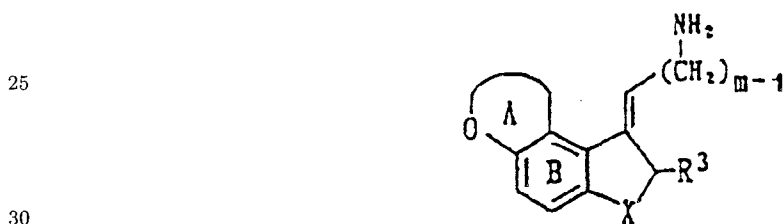
(31) un procedimiento para producir un compuesto de la anterior (4), que comprende someter un compuesto de la fórmula:

28
101



15 en la que R^5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano o un grupo amino opcionalmente sustituido; L representa un grupo saliente; y los otros símbolos son como se definen anteriormente, o una de sus sales para ciclación, y si es necesario, someter el compuesto resultante a reducción,

20 (32) un compuesto de la fórmula:



en la que los símbolos son como se definen anteriormente, o una de sus sales,

35 (33) un compuesto de la fórmula:



50 en la que X^a representa CHR^{4a} , NR^{4a} , O o S en las que R^{4a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido; Y^a representa C, CH o N, con tal de que cuando X^a es NH o NCH_3 , Y^a es CH o N; y los otros símbolos son como se definen anteriormente, o una de sus sales,

(34) una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la anterior (1),

55 (35) la composición de la anterior (34) que tiene una afinidad de unión al receptor de melatonina,

(36) la composición de la anterior (35) que es un agente de regulación del ritmo circadiano,

(37) la composición de la anterior (35) que es un agente de regulación del ritmo de sueño-vigilia,

60 (38) la composición de la anterior (35) que es un agente de regulación del síndrome de cambio de zona horaria, y

(39) la composición de la anterior (35) que es un agente terapéutico de los trastornos del sueño.

El "grupo hidrocarbonado" en el "grupo hidrocarbonado opcionalmente substituido" como se denomina aquí incluye, por ejemplo, un grupo hidrocarbonado alifático, un grupo hidrocarbonado saturado monocíclico, un grupo hidrocarbonado aromático, etc., y este tiene preferentemente de 1 a 16 átomos de carbono. Concretamente, este incluye, por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, etc.

El "grupo alquilo" es, por ejemplo, preferentemente un grupo alquilo inferior y generalmente incluye grupos alquilo de C_{1-6} tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.

El "grupo alquenilo" es, por ejemplo, preferentemente un grupo alquenilo inferior y generalmente incluye grupos alquenilo de C_{2-6} tales como vinilo, 1-propenilo, alilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, etc.

El "grupo alquinilo" es, por ejemplo, preferentemente un grupo alquinilo inferior y generalmente incluye grupos alquinilo de C_{2-6} tales como etinilo, propargilo, 1-propinilo, etc.

El "grupo cicloalquilo" es, por ejemplo, preferentemente un grupo cicloalquilo inferior y generalmente incluye grupos cicloalquilo de C_{3-6} tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

El "grupo arilo" es preferentemente un grupo arilo de C_{6-14} , que incluye, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-antrilo, etc.. De estos, se usa generalmente el fenilo.

Los substituyentes para el "grupo hidrocarbonado" del "grupo hidrocarbonado opcionalmente substituido" incluyen, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado (por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente halogenado tal como metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo, 6,6,6-trifluorohexilo, etc.), un grupo alcoxi inferior (por ejemplo, un grupo alcoxi de C_{1-6} tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.), un grupo amino, un grupo mono-alquilamino inferior (por ejemplo, un grupo mono-alquilamino de C_{1-6} tal como metilamino, etilamino, etc.), un grupo di-alquilamino inferior (por ejemplo, un grupo di-alquilamino de C_{1-6} tal como dimetilamino, dietilamino etc.), un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo inferior (por ejemplo, un grupo alquil de C_{1-6} -carbonilo tal como acetilo, propionilo, etc.), un grupo alcoxi inferior-carbonilo (por ejemplo, un grupo alcoxi de C_{1-6} -carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, etc.), un grupo carbamoilo, un grupo mono-alquil inferior-carbamoilo (por ejemplo, un grupo mono-alquil de C_{1-6} -carbamoilo tal como metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.) un grupo di-alquil inferior-carbamoilo (por ejemplo, un grupo di-alquil de C_{1-6} -carbamoilo tal como dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etc.), un grupo arilcarbamoilo (por ejemplo, un grupo aril de C_{6-10} -carbamoilo tal como fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo, etc.), un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo de C_{6-10} tal como fenilo, naftilo, etc.), un grupo ariloxi (por ejemplo, un grupo ariloxi de C_{6-10} tal como feniloxi, naftiloxi, etc.), un grupo alquilcarbonilamino inferior opcionalmente halogenado (por ejemplo, un grupo alquil de C_{1-6} -carbonilamino opcionalmente halogenado tal como acetilamino, trifluoroacetilamino, etc.), un grupo oxo, etc. El "grupo hidrocarbonado" del "grupo hidrocarbonado opcionalmente substituido" puede tener de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3 substituyentes seleccionados de los mencionados anteriormente, en cualquier posición apropiada en el grupo. Cuando el número de los substituyentes es dos o más, cada uno de los substituyentes puede ser igual o diferente.

El "grupo heterocíclico" en el "grupo heterocíclico opcionalmente substituido" tal como se denomina aquí incluye, por ejemplo, un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros (preferentemente de 5 a 10 miembros), de mono- a tri-cíclico (preferentemente mono- o di-cíclico), teniendo cada uno 1 o dos tipos, de 1 a 4 (preferentemente de 1 a 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, además de átomos de carbono. Concretamente, incluye, por ejemplo, un grupo heterocíclico de 5 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, además de átomos de carbono, tal como 2- o 3-tienilo, 2- ó 3-furilo, 1-, 2- ó 3-pirrolilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 3-, 4- ó 5-pirazolilo, 2-, 3- ó 4-pirazolidinilo, 2-, 4- ó 5-imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1H- o 2H-tetrazolilo; un grupo heterocíclico de 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, además de átomos

de carbono, tal como 2-, 3- ó 4-piridilo, N-óxido-2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, N-óxido-2-, 4- ó 5-pirimidinilo, tiomorfolinilo, morfolinilo, piperidino, 2-, 3- ó 4-piperidilo, tiopiranilo, 1,4-oxazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, piperazinilo, triazinilo, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, N-óxido-3- ó 4-piridazinilo; un grupo heterocíclico di- o tri-cíclico condensado que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, además de átomos de carbono (preferentemente, un grupo que se va formar condensando el anteriormente mencionado grupo cíclico de 5 ó 6 miembros con uno o dos grupos cíclicos de 5 ó 6 miembros que tiene cada uno opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, además de átomos de carbono), tal como indolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalino, indolidinilo, quinolidinilo, 1,8-naftiridinilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, cromanilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, etc. De estos, los preferidos son los grupos heterocíclicos de 5 a 7 miembros (preferentemente de 5 ó 6 miembros) que tienen cada uno de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, además de átomos de carbono.

Los substituyentes para el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente substituido" incluyen, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, un grupo cicloalquilo de C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.), un grupo alquinilo inferior (por ejemplo, un grupo alquinilo de C_{2-6} tal como etinilo, 1-propinilo, propargilo, etc.), un grupo alquenilo inferior (por ejemplo, un grupo alquenilo de C_{2-6} tal como vinilo, alilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, etc.), un grupo aralquilo (por ejemplo, un grupo aralquilo de C_{7-11} tal como bencilo, α -metilbencilo, fenetilo, etc.), un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo de C_{6-10} tal como fenilo, naftilo, etc., preferentemente fenilo), un grupo alcoxi inferior (por ejemplo, un grupo alcoxi de C_{1-6} tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, etc.), un grupo ariloxi (por ejemplo, un grupo ariloxi de C_{6-10} tal como fenoxi, etc.), un grupo alcanilo inferior (por ejemplo, formilo, un grupo alquil de C_{1-6} -carbonilo tal como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc.), un grupo arilcarbonilo (por ejemplo, un grupo aril de C_{6-10} -carbonilo tal como benzoilo, naftoilo, etc.), un grupo alcanilo inferior (por ejemplo, formilo, un grupo alquil de C_{1-6} -carbonilo tal como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc.), un grupo arilcarbonilo (por ejemplo, un grupo aril de C_{6-10} -carbonilo tal como benzoilo, naftoilo, etc.), un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo, un grupo alcoxi de C_{1-6} -carbonilo tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, etc.), un grupo aralquilo inferior (por ejemplo, un grupo aralquilo de C_{7-11} -carbonilo tal como benciloxycarbonilo, etc.), un grupo carbamilo, un grupo mono-, di- o tri-halógeno-alquilo inferior (por ejemplo, un grupo mono-, di- o tri-halógeno-alquilo de C_{1-4} , tal como clorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, etc.), un grupo oxo, un grupo amidino, un grupo imino, un grupo amino, un grupo mono-alquilamino inferior (por ejemplo, un grupo mono-alquilamino de C_{1-4} , tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc.), un grupo di-alquilamino inferior (por ejemplo, un grupo di-alquilamino de C_{1-4} tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, metiletilamino, etc.), un grupo amino cíclico de 3 a 6 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno (por ejemplo, un grupo amino cíclico de 3 a 6 miembros tal como aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, imidazolidinilo, piperidilo, morfolinilo, dihidropiridilo, piridilo, N-metilpiperazinilo, N-etilpiperazinilo, etc.), un grupo alquilenodioxo (por ejemplo, un grupo alquilenodioxo de C_{1-3} tal como metilenodioxo, etilenodioxo, etc.), un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo mercapto, un grupo sulfo, un grupo sulfino, un grupo fosfono, un grupo sulfamoilo, un grupo monoalquilsulfamoilo (por ejemplo, un grupo mono-alquil de C_{1-6} -sulfamoilo tal como N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-propilsulfamoilo, N-isopropilsulfamoilo, N-butilsulfamoilo, etc.), un grupo dialquilsulfamoilo (por ejemplo, un grupo di-alquil de C_{1-6} -sulfamoilo tal como N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N,N-dipropilsulfamoilo, N,N-dibutilsulfamoilo, etc.), un grupo alquiltio (por ejemplo, un grupo alquiltio de C_{1-6} tal como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, etc.), un grupo ariltio (por ejemplo, un grupo ariltio de C_{6-10} tal como feniltio, naftiltio, etc.), un grupo alquil inferior-sulfonilo (por ejemplo, un grupo alquil de C_{1-6} -sulfonilo tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, etc.), un grupo arilsulfonilo (por ejemplo, un grupo aril de C_{6-10} -sulfonilo tal como fenilsulfonilo, naftilsulfonilo, etc.), un grupo alquil inferior-sulfonilo (por ejemplo, un grupo alquil de C_{1-6} -sulfonilo tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, etc.), un grupo arilsulfonilo (por ejemplo, un grupo aril de C_{6-10} -sulfonilo tal como fenilsulfonilo, naftilsulfonilo, etc.), etc.

El "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente substituido" puede tener de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3 substituyentes seleccionados de los mencionados anteriormente, en cualquier

31
104

posición sustituible en el grupo. En el caso de que el grupo tenga dos o más sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El "grupo amino opcionalmente sustituido" tal como se denomina aquí incluye grupos amino que tiene cada uno de ellos opcionalmente uno o dos sustituyentes, por ejemplo, de los anteriormente mencionados "grupos hidrocarbonados opcionalmente sustituidos". Los sustituyentes preferidos para el anterior "grupo amino" incluyen, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido y un grupo arilo de C_{6-10} opcionalmente sustituido. Los sustituyentes que puede tener opcionalmente el "grupo alquilo de C_{1-6} " o el "grupo arilo de C_{6-10} " son, por ejemplo, los mismos que los que puede tener el anteriormente mencionado "grupo hidrocarbonado".

El "grupo alquilo inferior" para el "grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido" tal como se denomina aquí incluye, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. El grupo alquilo inferior puede tener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes, tales como los mismos que puede tener opcionalmente el anteriormente mencionado "grupo hidrocarbonado".

El "grupo alcoxi inferior" en el "grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido" tal como se denomina aquí incluye, por ejemplo, un grupo alcoxi de C_{1-6} tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. El grupo alcoxi inferior puede tener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes, tales como los mismos que puede tener opcionalmente el anteriormente mencionado "grupo hidrocarbonado".

El "anillo bencénico opcionalmente sustituido" tal como se denomina aquí incluye, por ejemplo, un anillo bencénico que puede tener opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados de, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo amido (por ejemplo, un grupo acilamino de C_{1-3} tal como formamido, acetamido, etc.), un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido y un grupo alquilenodioxo inferior (por ejemplo, un grupo alquilenodioxo de C_{1-3} tal como metilenodioxo, etilenodioxo, etc.), en cualquier posición apropiada en el anillo.

Para estos "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido", "grupo amino opcionalmente sustituido" y "grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido" nos referimos a los mismos que los descritos con detalle aquí anteriormente. En el caso de que estos "grupo hidrocarbonado", "grupo amino" y "grupo alcoxi inferior" cada uno tengan dos o más sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El "anillo bencénico opcionalmente sustituido" es preferentemente un anillo bencénico opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, etc.), un grupo alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, etc.) y un grupo mono-alquilamino de C_{1-6} .

En las fórmulas anteriormente mencionadas, R^1 representa un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

El "grupo hidrocarbonado" del "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" representado por R^1 es preferentemente, por ejemplo, un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc.), un grupo alqueno (por ejemplo, un grupo alqueno de C_{2-6} tal como vinilo, etc.), un grupo alquino (por ejemplo, un grupo alquino de C_{2-6} tal como etinilo), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, un grupo cicloalquilo de C_{1-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.), o un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo de C_{6-14} tal como fenilo, etc.), especial y preferentemente un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etc.) o un grupo cicloalquilo (por ejemplo, un grupo cicloalquilo de C_{3-6} tal como ciclopropilo, etc.). Estos "grupo alquilo", "grupo alqueno", "grupo alquino", "grupo cicloalquilo" y "grupo arilo" pueden tener cada uno de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3 sustituyentes, tales como los mismos que puede tener opcionalmente el anteriormente mencionado "grupo hidrocarbonado", preferentemente átomos de halógeno tales como flúor.

Los sustituyentes preferidos para el "grupo amino opcionalmente sustituido" representado por R^1 , son uno o dos sustituyentes seleccionados de, por ejemplo, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido y un grupo arilo opcionalmente sustituido, más preferentemente un sustituyente de un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido. El "grupo alquilo inferior" incluye, por ejemplo, un

grupo alquilo de C₁₋₆ tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. El "grupo alquilo inferior" puede tener opcionalmente de 1 a 3 substituyentes, tales como los mismos que puede opcionalmente tener el anteriormente mencionado "grupo hidrocarbonado". El "grupo arilo" incluye, por ejemplo, un grupo arilo de C₆₋₁₀ tales como fenilo, etc. El "grupo arilo" puede tener op-
 5 cionalmente de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3 substituyentes, tales como los mismos que puede tener opcionalmente el anteriormente mencionado "grupo hidrocarbonado", preferentemente los seleccionados de, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como flúor y cloro y un grupo alcoxi de C₁₋₆ tal como metoxi y etoxi. El "grupo amino opcionalmente substituido" incluye, de 1 a 3 grupos alcoxi inferior (por ejemplo, grupos alcoxi de C₁₋₄ tales como metoxi, etc.) o un grupo monoalquilamino substituido con un grupo
 10 alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo de C₁₋₄ tal como metilo, etilo, propilo, butilo, terc-butilo, etc.).

El "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente substituido" representado por R¹ es, por ejemplo, preferentemente un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos
 15 seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre además de átomos de carbono. Concretamente, incluye, por ejemplo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, 2- ó 4-imidazolinilo, 2-, 3- ó 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-, 3- ó 4-piperidilo, 1- ó 2-piperazinilo, morfolinilo, 2- ó 3-tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2- ó 3-furilo, pirazi-
 nilo, 2-pirimidinilo, 3-pirrolilo, 3-piridazinilo, 3-isotiazolilo y 3-isoxazolilo. Especialmente preferido es un grupo heterocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, piridilo, etc.).

Los substituyentes preferidos para el "grupo heterocíclico opcionalmente substituido" representados por R¹ incluyen, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, flúor, etc.), un grupo alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, etc.), un grupo alcoxi de C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.) y un grupo aralquiloxicarbonilo (por ejemplo, un grupo aralquiloxi de C₇₋₁₂-carbonilo tal como benciloxicar-
 20 bonilo, etc.).

R¹ es, por ejemplo, preferentemente (i) un grupo alquilo inferior opcionalmente substituido, (ii) un grupo cicloalquilo inferior opcionalmente substituido, (iii) un grupo alquenilo inferior opcionalmente substituido, (iv) un grupo arilo opcionalmente substituido, (v) un grupo mono- o di-alquilamino inferior
 30 opcionalmente substituido, (vi) un grupo arilamino opcionalmente substituido o (vii) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que contiene nitrógeno, opcionalmente substituido.

El "grupo alquilo inferior" es preferentemente un grupo alquilo de C₁₋₆ tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo y hexilo. El "grupo cicloalquilo inferior" es preferentemente un grupo cicloal-
 35 quilo de C₃₋₆ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El "grupo alquenilo inferior" es preferentemente un grupo alquenilo de C₂₋₆ tal como vinilo, 1-propenilo y butenilo. El "grupo arilo" es preferentemente un grupo arilo de C₆₋₁₀ tal como fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo. El "grupo alquilamino inferior" es preferentemente un grupo mono- o di-alquilamino de C₁₋₆ tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, terc-butilamino, dimetilamino, dietilamino y metiletilamino. El
 40 "grupo arilamino" es preferentemente un grupo arilamino de C₆₋₁₀ tal como fenilamino. El "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene nitrógeno" es, por ejemplo, preferentemente 2-, 3- o 4-piridilo o similares. Estos grupos pueden tener cada uno opcionalmente de 1 a 5 substituyentes tales como los que puede tener opcionalmente el anteriormente mencionado "grupo hidrocarbonado".

Más preferentemente, R¹ es (i) un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente substituido con 1 a 4 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo alcoxi de C₁₋₆, (ii) un grupo cicloalquilo de C₃₋₆, (iii) un grupo alquenilo de C₂₋₆, (iv) un grupo arilo de C₆₋₁₀ opcionalmente substituido con 1 a 4 substituyentes seleccionados de un grupo alcoxi de C₁₋₆, un grupo nitro, un grupo halógeno-alquil de C₁₋₆-carbonilamino y un átomo de halógeno, (v) un grupo mono- o di-alquilamino de C₁₋₆, (vi) un
 50 grupo arilamino de C₆₋₁₀ opcionalmente substituido con uno a tres grupos alcoxi de C₁₋₆, o (vii) un grupo heterocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente substituido con uno o dos grupos aralquiloxi de C₇₋₁₁-carbonilo. Incluso más preferentemente, R¹ es un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, iso-
 55 butilo, sec-butilo, terc-butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo, 6,6,6-trifluorohexilo, etc.), un grupo cicloalquilo de C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.), o un grupo mono-alquilamino de C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, terc-butilamino, etc.). Entre otros, R¹ es preferentemente un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado o un grupo mono-alquilamino de C₁₋₆, especialmente
 60 un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado, en particular un grupo alquilo de C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, etc.).

33
106

ES 2 175 350 T3

En las fórmulas anteriormente mencionadas, R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado opcionalmente substituido.

R^2 es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior (C_{1-6}) opcionalmente substituido, más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior (C_{1-6}), incluso más preferentemente un átomo de hidrógeno.

En las fórmulas anteriormente mencionadas, R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente substituido o un grupo heterocíclico opcionalmente substituido.

El "grupo hidrocarbonado" del "grupo hidrocarbonado opcionalmente substituido" representado por R^3 es preferentemente, por ejemplo, un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc.), un grupo alqueno (por ejemplo, un grupo alqueno de C_{2-6} tal como vinilo, etc.), un grupo alquino (por ejemplo, un grupo alquino de C_{2-6} tal como etinilo, etc.), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, un grupo cicloalquilo de C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.) o un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo de C_{6-14} tal como fenilo, etc.). Es más preferible un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etc.) o un grupo arilo (por ejemplo, grupos arilo de C_{6-14} tales como fenilo, etc.). Estos "grupo alquilo", "grupo alqueno", "grupo alquino", "grupo cicloalquilo" y "grupo arilo" cada uno puede tener opcionalmente de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3 substituyentes tales como los mismos que puede tener opcionalmente el anteriormente mencionado "grupo hidrocarbonado" (por ejemplo, átomos de halógeno tales como flúor, etc.).

El "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente substituido" representado por R^3 es preferentemente un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, además de átomos de carbono. Concretamente, incluye, por ejemplo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, 2- ó 4-imidazolinilo, 2-, 3- ó 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-, 3- ó 4-piperidilo, 1- ó 2-piperazinilo, morfolinilo, 2- ó 3-tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2- ó 3-furilo, pirazinilo, 2-pirimidinilo, 3-pirrolilo, 3-piridazinilo, 3-isotiazolilo, 3-isoxazolilo, etc. Más preferido es un grupo heterocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, piridilo, etc.).

Los substituyentes preferidos para el "grupo heterocíclico opcionalmente substituido" representado por R^3 incluyen, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, flúor, etc.), un grupo alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, etc.), un grupo alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.), un grupo aralquiloxicarbonilo (por ejemplo, un grupo aralquiloxi de C_{7-12} -carbonilo tal como benciloxicarbonilo, etc.), un grupo amino, un grupo mono-alquilamino de C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc.), un grupo di-alquilamino de C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.), etc.

R^3 es, por ejemplo, preferentemente (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo inferior opcionalmente substituido, (iii) un grupo arilo opcionalmente substituido, (iv) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente substituido, etc., más preferentemente, por ejemplo, (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo inferior, (iii) un grupo arilo de C_{6-10} opcionalmente substituido, (iv) un grupo heterocíclico de 6 miembros, que contiene nitrógeno, opcionalmente substituido.

Los substituyentes anteriores incluyen, por ejemplo, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi de C_{1-6} , un grupo amino, un grupo mono-alquilamino de C_{1-6} , un grupo di-alquilamino de C_{1-6} , etc.

Más preferentemente, R^3 es, por ejemplo, un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo y un grupo 2-, 3- ó 4-piridilo, especialmente preferido es un átomo de hidrógeno.

En las fórmulas anteriormente mencionadas, X representa CHR^4 , NR^4 , O o S en las que R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado opcionalmente substituido.

X^a representa CHR^{4a} , NR^{4a} , O o S en las que R^{4a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado opcionalmente substituido.

R^4 y R^{4a} son preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior (C_{1-6}) opcionalmente substituido, respectivamente. Más preferido es un átomo de hidrógeno.

X es preferentemente CHR^4 en la que R^4 es como se define anteriormente, O o S. O, X es preferentemente CHR^4 o NR^4 en las que R^4 es como se define anteriormente.

ES 2 175 350 T3

X^a es preferentemente CHR^{4a} o NR^{4a} en las que R^{4a} es como se define anteriormente.

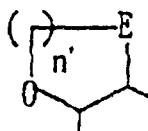
En las fórmulas anteriores, Y representa C, CH o N. Y es preferentemente C o CH.

5 Y^a representa C, CH o N. Y^a es preferentemente C o CH.

En las fórmulas anteriormente mencionadas, el anillo A o el anillo A' representa un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que contiene oxígeno, opcionalmente sustituido.

10 El "anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que contiene oxígeno" incluye anillos heterocíclicos de 5 a 7 miembros (preferentemente 5 ó 6 miembros) que tienen opcionalmente 1 ó 2 tipos de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, además de átomos de carbono y un átomo de oxígeno.

15 El anillo heterocíclico anteriormente mencionado es preferentemente un anillo representado por la fórmula:

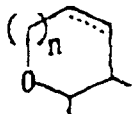


20 en la que E representa (i) CH_2CH_2 , (ii) $CH=CH$, (iii) CH_2O , (iv) OCH_2 , (v) $CH_2S(O)_{q'}$, en la que q' representa un número entero de 0 a 2, (vi) $S(O)_{q'}CH_2$ en la que q' es como se define anteriormente, (vii) CH_2NH , (viii) $NHCH_2$, (ix) $N=N$, (x) $CH=N$, (xi) $N=CH$ o (xii) $CONH$; y n' representa un número entero de 0 a 2.

30 E es preferentemente (i) CH_2CH_2 , (ii) $CH=CH$, (iii) CH_2O , (iv) OCH_2 , (v) CH_2NH , (vi) $NHCH_2$, (vii) $N=N$, (viii) $CH=N$ o (ix) $N=CH$, especialmente preferido (i) CH_2CH_2 o (ii) $CH=CH$.

35 Concretamente, el anillo anterior incluye, por ejemplo, un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene oxígeno tal como 2,3-dihidrofurano, furano, 1,3-dioxol, oxazolina, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol y oxazol y un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene oxígeno tal como 2H-3,4-dihidropiran, 2H-piran, 2,3-deshidro-1,4-dioxano y 2,3-deshidromorfolina.

Más preferentemente, el anillo anterior es un anillo representado por la fórmula:



45 en la que n es como se define anteriormente.

Concretamente, son preferidos 2,3-dihidrofurano, furano, 2H-3,4-dihidropirano y 2H-pirano.

50 Los substituyentes que puede tener opcionalmente el anillo A o el anillo A' incluyen, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo de C_{1-6}), un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo de C_{3-6}), un grupo alquinilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquinilo de C_{2-6}), un grupo alquenilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquenilo de C_{2-6}), un grupo arilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, arilo de C_{6-10}), un grupo alcoxi inferior (por ejemplo, un grupo alcoxi de C_{1-6} tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, etc.), un grupo ariloxi (por ejemplo, un grupo ariloxi de C_{6-10} tal como fenoxi, etc.), un grupo alcanilo inferior (por ejemplo, formilo, un grupo alquil de C_{1-6} -carbonilo tal como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc.), un grupo arilcarbonilo (por ejemplo, un grupo aril de C_{6-10} -carbonilo tal como benzoilo, naftoilo, etc.), un grupo alcanilo inferior (por ejemplo, formilo, un grupo alquil de C_{1-6} -carbonilo tal como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc.), un grupo arilcarbonilo (por ejemplo, un grupo aril de C_{6-10} -carbonilo tal como benzoilo, naftoilo, etc.), un grupo

35
108

ES 2 175 350 T3

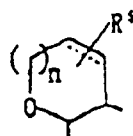
carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo, un grupo alcoxi de C₁₋₆-carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), un grupo aralquilo (por ejemplo, un grupo aralquilo de C₇₋₁₁-carbonilo tal como benciloxicarbonilo, etc.), un grupo carbamoilo, un grupo mono-, di- o tri-halógeno-alquilo inferior (por ejemplo, un grupo mono-, di- o tri-halógeno-alquilo de C₁₋₄ tal como clorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroctilo, etc.), un grupo oxo, un grupo amidino, un grupo imino, un grupo amino, un grupo mono-alquilamino inferior (por ejemplo, un grupo mono-alquilamino de C₁₋₄ tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc.), un grupo di-alquilamino inferior (por ejemplo, un grupo di-alquilamino de C₁₋₄ tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, metiletilamino, etc.), un grupo amino cíclico de 3 a 6 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de, por ejemplo, átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno (por ejemplo, un grupo amino cíclico de 3 a 6 miembros tal como aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, imidazolidinilo, piperidilo, morfolinilo, dihidropiridilo, piridilo, N-metilpiperazinilo, N-etilpiperazinilo, etc.), un grupo alquilenodioxo (por ejemplo, un grupo alquilenodioxo de C₁₋₃ tal como metilenodioxo, etilenodioxo, etc.), un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo mercapto, un grupo sulfo, un grupo sulfino, un grupo fosfona, un grupo sulfamoilo, un grupo monoalquilsulfamoilo (por ejemplo, un grupo mono-alquil de C₁₋₆-sulfamoilo tal como N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-propilsulfamoilo, N-isopropilsulfamoilo, N-butilsulfamoilo, etc.), un grupo dialquilsulfamoilo (por ejemplo, un grupo dialquil de C₁₋₆-sulfamoilo tal como N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N,N-dipropilsulfamoilo, N,N-dibutilsulfamoilo, etc.), un grupo alquiltio (por ejemplo, un grupo alquiltio de C₁₋₄ tal como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, etc.), un grupo ariltio (por ejemplo, un grupo ariltio de C₆₋₁₀ tal como feniltio, naftiltio, etc.), un grupo alquil inferior-sulfinilo (por ejemplo, un grupo alquil de C₁₋₆-sulfinilo tal como metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, butilsulfinilo, etc.), un grupo arilsulfinilo (por ejemplo, un grupo aril de C₁₋₆-sulfinilo tal como fenilsulfinilo, naftilsulfinilo, etc.), un grupo alquil inferior-sulfonilo (por ejemplo, un grupo alquil de C₁₋₆-sulfonilo tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, etc.), un grupo arilsulfonilo (por ejemplo, un grupo aril de C₆₋₁₀-sulfonilo tal como fenilsulfonilo, naftilsulfonilo, etc.), etc.

Los "grupo alquilo inferior", "grupo alqueno inferior", "grupo alquino inferior", "grupo cicloalquilo inferior" y "grupo arilo" anteriores cada uno puede tener opcionalmente los mismos de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3 substituyentes anteriormente mencionados que puede tener opcionalmente el "grupo hidrocarbonado".

Los substituyentes preferidos que puede tener opcionalmente el anillo A o el anillo A', incluyen, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente substituido, un grupo alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente substituido, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino opcionalmente substituido y un grupo oxo. Para los substituyentes en estos "grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente substituido", "grupo alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente substituido" y "grupo amino opcionalmente substituido", por ejemplo, a los que nos referimos están los substituyentes que puede tener opcionalmente el "grupo hidrocarbonado" anteriormente mencionado.

El anillo A y el anillo A' puede tener de 1 a 4, preferentemente uno o dos substituyentes seleccionados de los mencionados anteriormente en cualquier posición apropiada, dependiendo del número de átomos de carbono que los constituyan. Cuando el anillo tiene dos o más substituyentes, estos substituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El anillo A y el anillo A' son, por ejemplo;



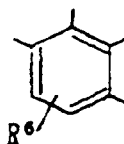
en la que n es como se define anteriormente; y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o uno o dos substituyentes seleccionados de los "substituyentes preferidos para el anillo A o anillo A'" mencionados aquí anteriormente. R⁵ es preferentemente un átomo de hidrógeno y 1 ó 2 alquilo inferior (C₁₋₆) opcionalmente substituido, más preferentemente, un átomo de hidrógeno, que indica anillo A sin substituir y anillo A' sin substituir.

En las fórmulas anteriormente mencionadas, el anillo B representa un anillo bencénico opcionalmente sustituido.

Los sustituyentes que puede tener opcionalmente el anillo B, incluyen, por ejemplo, los "sustituyentes" mencionados aquí anteriormente para el "anillo bencénico opcionalmente sustituido". Entre otros, los sustituyentes en el anillo B son preferentemente un átomo de halógeno y un grupo alquilo inferior (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, más preferentemente un átomo de halógeno y un grupo alquilo inferior (C₁₋₆) (especialmente, metilo). En lo referente a los sustituyentes para el "grupo alquilo inferior (C₁₋₆) opcionalmente sustituido", por ejemplo, al que nos referimos son los mismos que los que puede tener opcionalmente el "grupo hidrocarbonado" anteriormente mencionado.

El anillo B puede tener uno o dos, preferentemente un sustituyente seleccionado de los mencionados aquí anteriormente, en cualquier posición apropiada. Cuando el anillo B tiene dos sustituyentes, pueden ser iguales o diferentes.

Por ejemplo, el anillo B es preferentemente

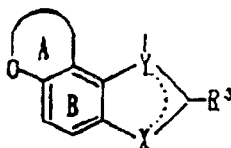


en la que R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior (C₁₋₆) opcionalmente sustituido o un grupo alcoxi inferior (C₁₋₆) opcionalmente sustituido. R⁶ es preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior (C₁₋₆) (especialmente, metilo). Más preferido, R⁶ es un átomo de hidrógeno.

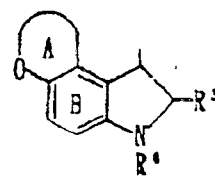
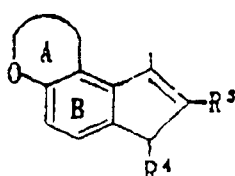
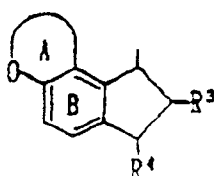
En las fórmulas anteriormente mencionadas, m representa un número entero de 1 a 4. Preferentemente, m es un número entero de 1 a 3. Más preferido es 2 ó 3. Es preferido especialmente 2.

En las fórmulas anteriormente mencionadas, n representa un número entero de 0 a 2. Preferentemente, n es un número entero de 0 ó 1. Es preferible especialmente 0.

Los ejemplos de



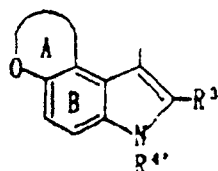
son



34
110

ES 2 175 350 T3

5



10

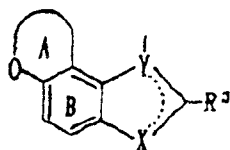
en las que $R^{4'}$ representa un grupo hidrocarbonado opcionalmente substituido y los otros símbolos son como se definen anteriormente.

$R^{4'}$ es preferentemente un grupo alquilo inferior (C_{1-3}) opcionalmente substituido.

15

Los ejemplos preferidos de

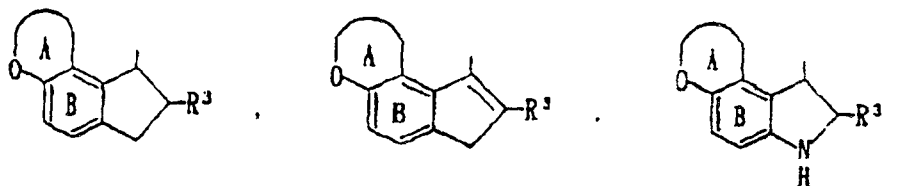
20



25

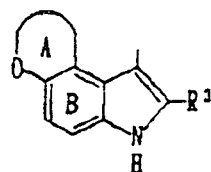
son

30



35

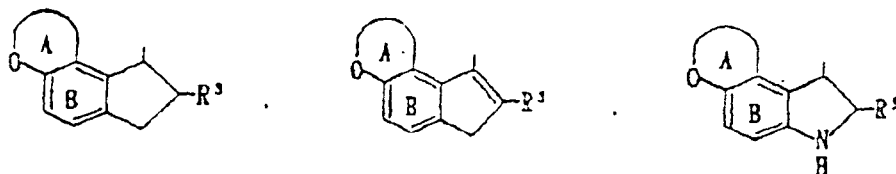
40



45

en las que los símbolos son como se definen anteriormente. Entre ellos los preferidos son

50



55

en las que los símbolos son como se definen anteriormente.

60

Adicionalmente preferidos son

38
|||

ES 2 175 350 T3

(i)

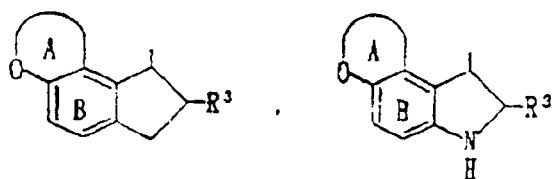
5



10

(ii)

15



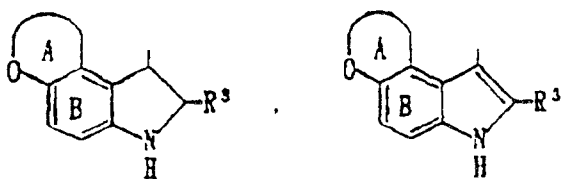
20

o

25

(iii)

30



35

en las que los símbolos son como se definen anteriormente.

Más preferidos son

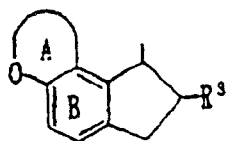
40



45

en las que los símbolos son como se definen anteriormente. Especialmente preferido es

50



55

en la que los símbolos son como se definen anteriormente.

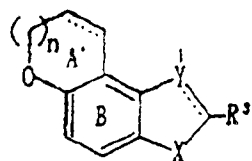
60

Los ejemplos preferidos de

3A
112

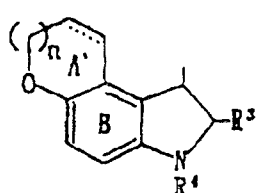
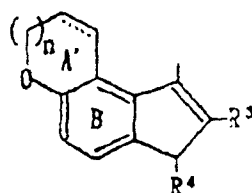
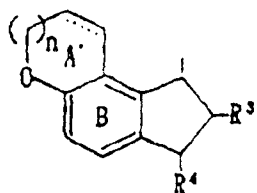
ES 2 175 350 T3

5



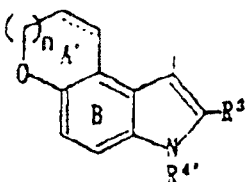
10 son

15



20

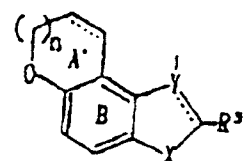
25



30 en las que los símbolos son como se definen anteriormente.

Los ejemplos especialmente preferidos de

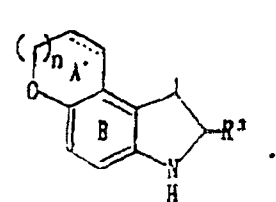
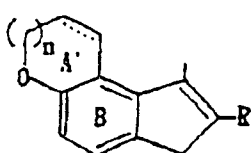
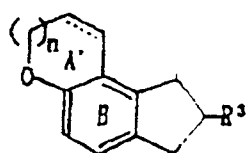
35



40

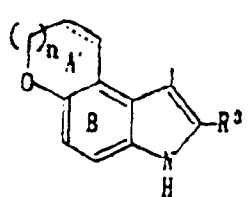
son

45



50

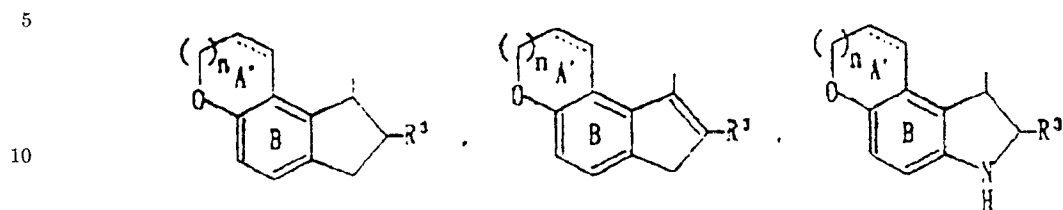
55



60

en las que los símbolos son como se definen anteriormente.

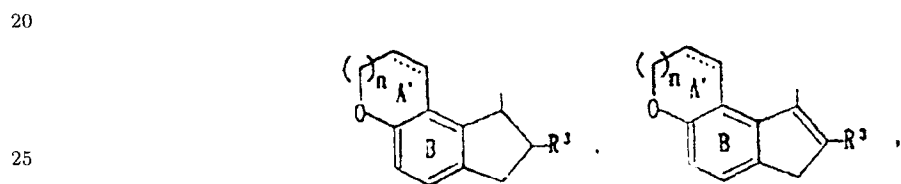
Los preferidos entre ellos son



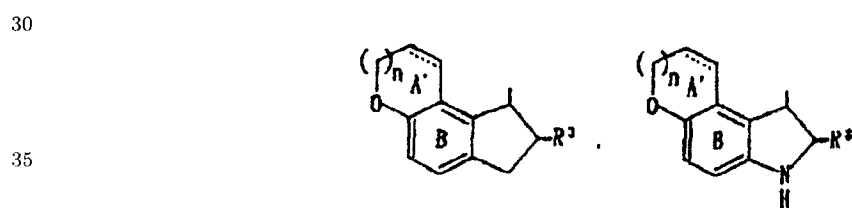
15 en las que los símbolos son como se definen anteriormente.

Adicionalmente preferidos son

(i)

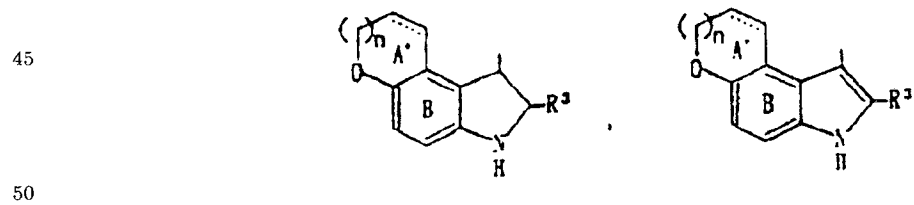


(ii)



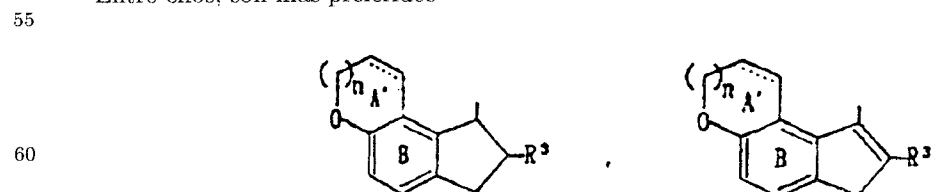
o

(iii)



en las que los símbolos son como se definen anteriormente.

Entre ellos, son más preferidos



114

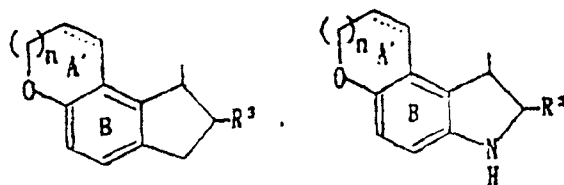
ES 2 175 350 T3

en las que los símbolos son como se definen anteriormente.

Entre ellos, son también más preferidas

5

10

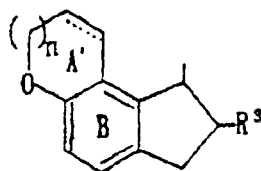


15 en las que los símbolos son como se definen anteriormente.

Especialmente preferido es

20

25

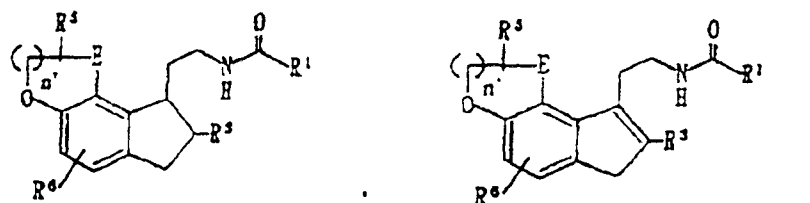


en la que los símbolos son como se definen anteriormente.

30 El ejemplo del compuesto (I) de la presente invención incluye compuestos que tienen las siguientes fórmulas estructurales

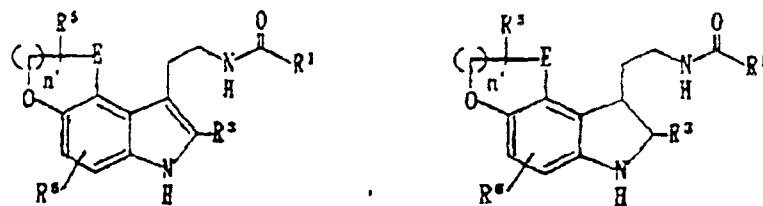
35

40



45

50

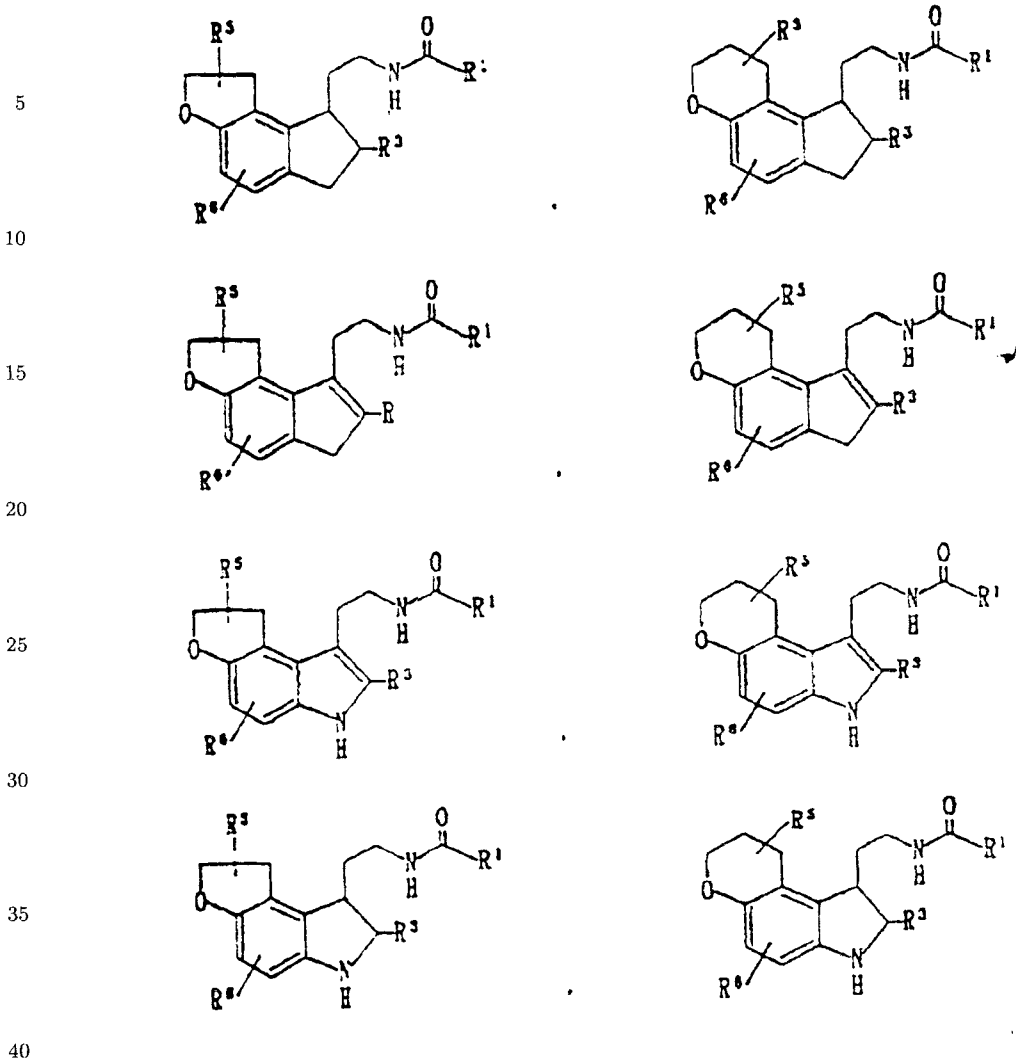


55 en las que los símbolos son como se definen anteriormente.

Los ejemplos preferidos del compuesto (I) incluyen, por ejemplo, compuestos de las fórmulas siguientes:

60

115



en las que los símbolos son como se definen anteriormente.

También son ejemplos preferidos del compuesto (I) el compuesto de fórmula (I) en el que:

R^1 es (i) un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, (ii) un grupo cicloalquilo inferior opcionalmente sustituido, (iii) un grupo alquenilo inferior opcionalmente sustituido, (iv) un grupo arilo opcionalmente sustituido, (v) un grupo mono-, o di-alquilamino inferior opcionalmente sustituido, (vi) un grupo arilamino opcionalmente sustituido o (vii) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene nitrógeno, opcionalmente sustituido;

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior (C_{1-6}) opcionalmente sustituido;

R^3 es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido o (iii) un grupo arilo opcionalmente sustituido;

X es CHR^4 o NR^4 en las que R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior (C_{1-6}) opcionalmente sustituido con un grupo oxo;

Y es C, CH o N, con tal de que cuando X es CH_2 , Y es C o CH;

..... es un enlace sencillo o un doble enlace;

ES 2 175 350 T3

El anillo A es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que contiene oxígeno, opcionalmente sustituido;

El anillo B es un anillo bencénico opcionalmente sustituido; y

5

m es 1 ó 2.

Más preferido es el compuesto en el que

10 R^1 es (i) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno y un grupo alcoxi de C_{1-6} , (ii) un grupo cicloalquilo de C_{3-6} , (iii) un grupo alqueno de C_{2-6} , (iv) un grupo arilo de C_{6-10} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alcoxi de C_{1-6} , un grupo nitro, un grupo halógeno-alquil de C_{1-6} -carbonilamino y un halógeno, (v) un grupo mono- o di-alquilamino de C_{1-6} , (vi) 15 un grupo arilamino de C_{6-10} opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi de C_{1-6} o (vii) un grupo heterocíclico de 6 miembros, que contiene nitrógeno, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos aralquilo de C_{7-11} -carbonilo;

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior (C_{1-6});

20

R^3 es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo inferior (C_{1-6}) o (iii) un grupo arilo de C_{6-14} ;

X es CHR^4 o NR^4 en las que R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior (C_{1-6}) opcionalmente sustituido con un grupo oxo;

25

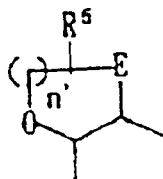
Y es C, CH o N, con tal de que cuando X es CH_2 , Y es C o CH;

..... es un enlace sencillo o un doble enlace;

30

El anillo A es

35

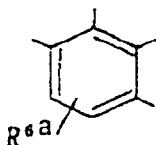


40

en la que los símbolos son como se definen anteriormente;

El anillo B es

45



50

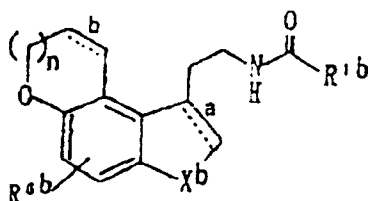
en la que R^{6a} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior (C_{1-6});

55 y

m es 1 ó 2.

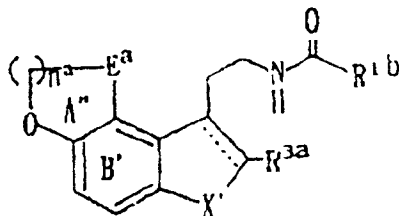
El preferido entre ellos es el compuesto representado por la fórmula:

60



en la que R^{1b} representa un grupo alquilo de C_{1-6} , R^{6b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, n representa 0 ó 1, $\frac{b}{\text{-----}}$ representa un enlace sencillo o un doble enlace, $\frac{a}{\text{-----}}$ representa un enlace sencillo o un doble enlace cuando X^b es CH_2 , y $\frac{a}{\text{-----}}$ representa un enlace sencillo cuando X^b es NH , y una de sus sales.

También es preferido entre ellos el compuesto de la fórmula:



en la que R^{1b} es alquilo de C_{1-6} , X' es CH_2 , NH o $NCHO$, $\frac{a}{\text{-----}}$ es un enlace sencillo o un doble enlace, R^{3a} es un átomo de hidrógeno o un fenilo, E^a es CH_2CH_2 , $CH=CH$, CH_2O , $CH=N$, $CONH$ o CH_2NH , n^a es 0 ó 1, el anillo A'' es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que contiene oxígeno, que puede estar substituido con 1 ó 2 alquilo de C_{1-6} opcionalmente substituido con un hidroxilo, y el anillo B' es un anillo bencénico que puede estar substituido con un halógeno, y una de sus sales. Entre ellos, es también preferido el compuesto en el que $\frac{a}{\text{-----}}$ es un enlace sencillo o un doble enlace cuando X' es CH_2 o $NCHO$, y $\frac{a}{\text{-----}}$ es un enlace sencillo cuando X' es NH .

Los ejemplos preferidos del compuesto (I) incluyen,

- N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]acetamida,
- N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butiramida,
- N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
- N-[2-(3,7,8,9-tetrahidropirano[3,2-e]indol-1-il)etil]propionamida,
- N-[2-(3,7,8,9-tetrahidropirano[3,2-e]indol-1-il)etil]butiramida,
- N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahidropirano[3,2-e]indol-1-il)etil]propionamida,
- N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahidropirano[3,2-e]indol-1-il)etil]butiramida,
- N-[2-(4-fluoro-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butiramida,
- N-[2-(4-fluoro-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
- N-[2-(5-fluoro-3,7,8,9-tetrahidrociclopenta[f][1]benzopiran-9-il)etil]propionamida,
- (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,

118

ES 2 175 350 T3

- (R)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butiramida,
 5 N-[2-(1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]acetamida,
 N-[2-(1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 N-[2-(1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butiramida,
 10 N-[2-(7,8-dihidro-6H-indeno[4,5-d]-1,3-dioxol-8-il)etil]propionamida,
 N-[2-(7,8-dihidro-6H-indeno[4,5-d]-1,3-dioxol-8-il)etil]butiramida,
 15 N-[2-(2,3,8,9-tetrahidro-7H-indeno[4,5-b]-1,4-dioxin-9-il)etil]propionamida,
 N-[2-(2,3,8,9-tetrahidro-7H-indeno[4,5-b]-1,4-dioxin-9-il)etil]butiramida,
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]propionamida,
 20 N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]butiramida,
 N-[2-(7-fenil-1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, y
 25 N-[2-(7-fenil-1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butiramida.

Más preferidos son

- N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[4,5-b]furan-8-il)etil]acetamida,
 30 N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[4,5-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 N-[2-(5-fluoro-3,7,8,9-tetrahidrociclopenta[f][1]-benzopiran-9-il)etil]propionamida,
 35 N-[2-(5-fluoro-1,2,3,7,8,9-hexahidrociclopenta[f][1]-benzopiran-9-il)etil]propionamida,
 (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 (R)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 40 N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butiramida,
 N-[2-(1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]acetamida,
 45 N-[2-(1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 N-[2-(1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butiramida,
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]propionamida,
 50 N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]butiramida,
 N-[2-(7-fenil-1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, y
 55 N-[2-(7-fenil-1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butiramida.

Especialmente preferidos son

- (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 60 N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]propionamida,

N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]butiramida,

N-[2-(7-fenil-1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, y

5 N-[2-(7-fenil-1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butiramida.

Las sales del compuesto (I) de la presente invención incluyen, por ejemplo, sus sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo se mencionan sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos. Los ejemplos preferidos de sales con bases inorgánicas incluyen, por ejemplo, sales de metal alcalino tales como sales de sodio y potasio, sales de metal alcalinotérreo tales como sales de calcio y sales de magnesio, sales de aluminio y sales de amonio. Los ejemplos preferidos de sales con bases orgánicas incluyen, por ejemplo, sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitohexilamina y N,N'-dibenciletilendiamina. Los ejemplos preferidos de sales con ácidos inorgánicos incluyen, por ejemplo, sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Los ejemplos preferidos de sales con ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Los ejemplos preferidos de sales con aminoácidos básicos incluyen, por ejemplo, sales con arginina, lisina y ornitina. Los ejemplos preferidos de sales con aminoácidos ácidos incluyen, por ejemplo, sales con ácido aspártico y ácido glutámico.

Entre otras, las preferidos son las sales farmacéuticamente aceptables que incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico o sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico, cuando el compuesto (I) tiene grupo(s) funcional(es) básico(s); y sales de metal alcalino tales como sales de sodio y sales de potasio, o sales de metal alcalinotérreo tales como sales de calcio y sales de magnesio, y sales de amonio cuando el compuesto (I) tiene grupo(s) funcional(es) ácido(s).

30 El compuesto (I) de la presente invención puede estar hidratado o solvatado.

Un procedimiento para producir el compuesto (I) y una de sus sales (denominado Compuesto (I) como aquí a continuación) de la presente invención se menciona a continuación.

35 El compuesto (I) de la presente invención se puede producir según, por ejemplo, los procedimientos de reacción ilustrados en los siguientes esquemas de reacción o los análogos a ellos.

Los compuestos (III) a (LXXIV) en los siguientes esquemas de reacción incluyen sus sales, para las que nos referimos a las sales del Compuesto (I) mencionado aquí anteriormente.

Los símbolos para los compuestos en los siguientes esquemas de reacción son como se definen en los mencionados anteriormente.

45

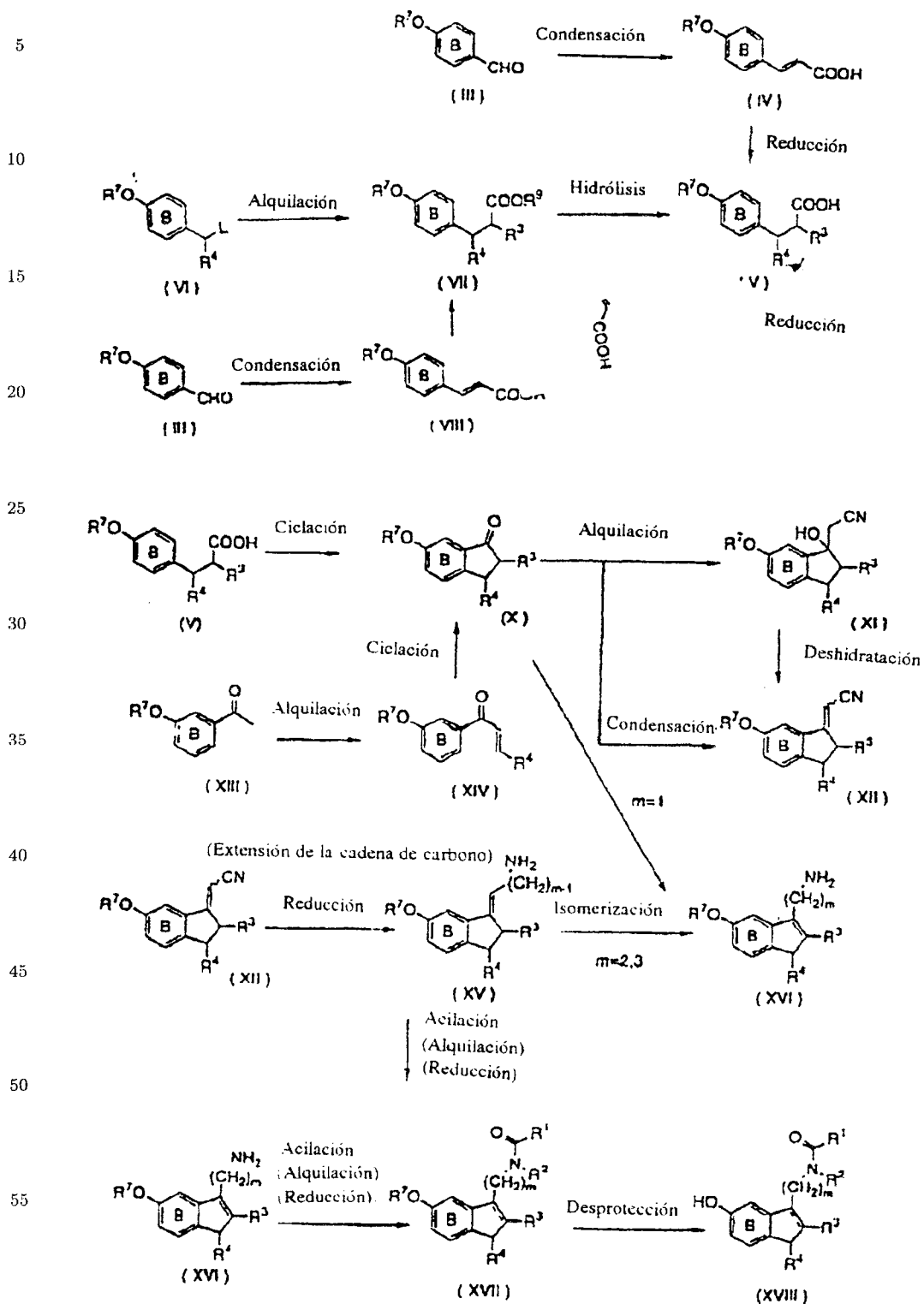
50

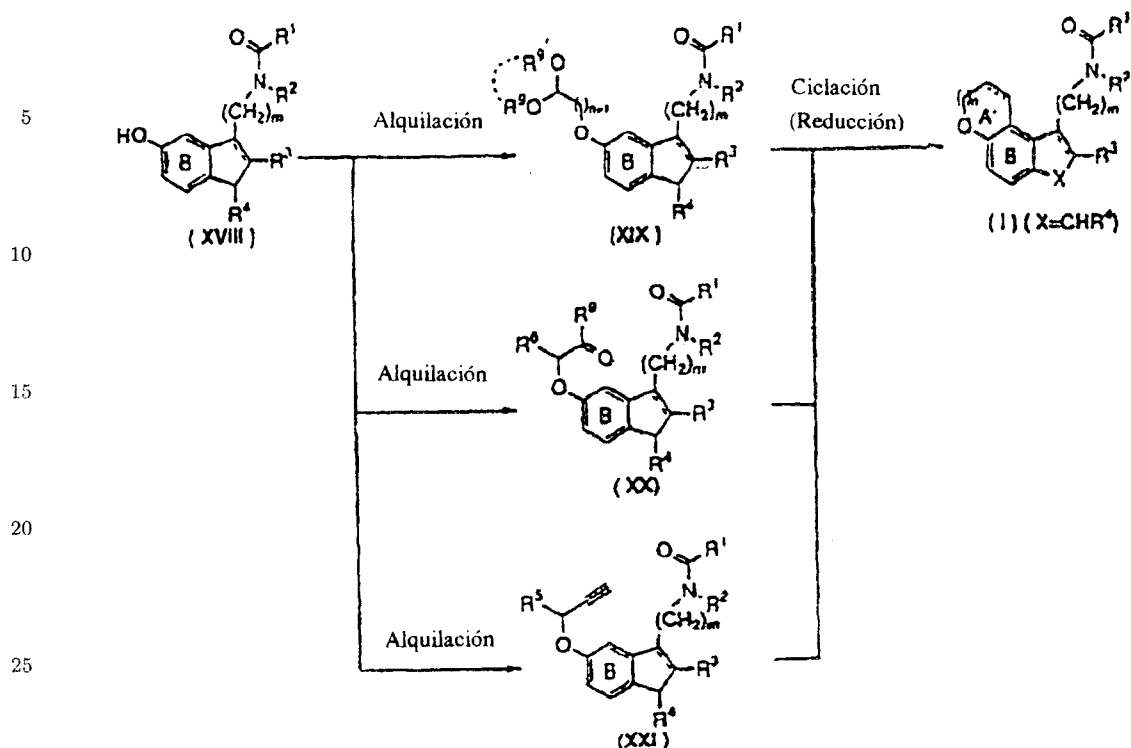
(Ver Procedimiento de reacción 1 en la página siguiente)

55

60

Procedimiento de reacción 1





30 El compuesto (III) se puede producir usando métodos conocidos *per se*, por ejemplo, usando los métodos descritos en Jikken Kagaku Koza (Lectures on Experimental Chemistry), 4th Ed., Vol. 21, pp. 1-148 (editado por la Japan Chemical Society) o métodos análogos a ellos.

35 El compuesto (VI) en el que L represente un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo y un grupo arilsulfonilo, y R⁷ representa un grupo hidrocarbónico opcionalmente sustituido se puede producir usando métodos conocidos *per se*, por ejemplo, usando los métodos descritos en Bull. Chem. Soc. Japan, Vol. 64, p. 1.410 (1.991), J. Indian Chem. Soc., Vol. 66, p. 656 (1.989), J. Med. Chem., Vol. 29, p. 1.586 y p. 1.904 (1.986), o métodos análogos a ellos.

40 El compuesto (XIII) se puede producir usando métodos conocidos *per se*, por ejemplo, usando los métodos descritos en J. Chem. Soc., p. 4.691 (1.963), Chem. Lett., p. 165 (1.986) o métodos análogos a ellos.

45 El átomo de halógeno representado por L incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo. El grupo alquilsulfonilo representado por L incluye, por ejemplo, un grupo alquil de C₁₋₅-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.). El grupo alquilsulfonilo representado por L incluye, por ejemplo, un grupo alquil de C₁₋₅-sulfonilo opcionalmente halogenado (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, trichlorometanosulfonilo, etc.). El grupo arilsulfonilo representado por L incluye, por ejemplo, un grupo bencenosulfonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, p-toluenosulfonilo, bencenosulfonilo, etc.).

Para los compuestos en los esquemas de reacción anteriormente mencionados se puede usar directamente productos comerciales, si están disponibles.

55 El compuesto (IV) se puede producir a partir del compuesto (III) y ácido malónico por medio de su condensación de Knoevenagel en presencia de una base. Un mol de compuesto (III) se hace reaccionar con aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol de ácido malónico. La base incluye, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato 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. La base se usa en una

172

cantidad de aproximadamente 0,1 a 10,0 mol, preferentemente aproximadamente de 0,1 a 5,0 mol por mol de compuesto (III). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para ella. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles 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.; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción varía, dependiendo de los reactivos y disolventes usados, y es generalmente de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 8 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 150°C, preferentemente de 0 a 130°C. El producto (IV) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medio de, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (VIII) (en el que R⁹ representa un grupo hidrocarbonado) se puede obtener haciendo reaccionar un fosfonato-carbanión, que se produce por el tratamiento de un fosfonoacetato de trialquilo con una base, con el compuesto (III). Este se obtiene como único isómero configuracional de forma E o forma Z o como una mezcla de tales isómeros E y Z. El fosfonoacetato de trialquilo incluye, por ejemplo, fosfonoacetato de trietilo, etc. Un mol de compuesto (III) se hace reaccionar con aproximadamente 1,0 a 3,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 1,5 mol del fosfonoacetato de trialquilo. La base incluye, por ejemplo, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc., amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de sodio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 1,5 mol, por mol de compuesto (III). La reacción se realiza ventajosamente en un disolvente inerte para ella. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 1 hora a 50 horas, preferentemente de 1 hora a 10 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -78 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C. La mezcla de isómeros del compuesto (VIII) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medio de, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (IX) se puede producir hidrolizando el resto de éster del compuesto (VIII) con un ácido o base. Para la hidrólisis ácida se usan generalmente ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.; ácidos de Lewis tales como tricloruro de boro, trifluoruro de boro, etc.; una combinación de un ácido de Lewis y un tiol o sulfuro; ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, etc. Para la hidrólisis alcalina, se usan generalmente bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario, etc.; sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio etc.; bases orgánicas tales como trietilamina, imidazol, formamida, etc. Estos ácidos y bases se usan en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 10 mol, preferentemente aproximadamente de 0,5 a 3,0 mol por mol de compuesto (VIII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, etc.; éteres tales como tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; cetonas tales como acetona, metiletilcetona, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; agua, o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 60 horas, preferentemente de 10 minutos a 12 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -10 a 200°C, preferentemente de 0 a 120°C. El producto (IX) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (VII) (en el que R^9 representa un grupo hidrocarbonado) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (VI) con un derivado de éster de la fórmula $R^3CH_2COOR^9$ (en la que R^3 y R^9 son como se definen anteriormente) en presencia de una base. Para el "grupo hidrocarbonado" representado por R^9 , por ejemplo, nos referimos al "grupo hidrocarbonado" anteriormente mencionado. Entre otros, R^9 es preferentemente un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etilo, isopropilo, etc.) o un grupo bencilo opcionalmente sustituido. El "grupo bencilo opcionalmente sustituido" puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales como átomos de halógeno y alquilo de C_{1-3} en cualquier posición apropiada en el grupo bencílico. Concretamente, incluye, por ejemplo, bencilo, p-clorobencilo, p-metilbencilo, etc.

El derivado de éster anterior se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (VI). La base incluye, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato 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 metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (VI). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, 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, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; cetonas tales como acetona, metiletilcetona, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 30 minutos a 5 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 200°C , preferentemente de -10 a 150°C . El producto (VII) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (VII) en el que R^3 y R^4 son hidrógenos se puede producir también reduciendo catalíticamente el compuesto (VIII) en una atmósfera de hidrógeno en presencia de varios catalizadores. El catalizador utilizable para la reducción incluye, por ejemplo, óxido de platino, platino sobre carbón activado, paladio sobre carbón activado, paladio sobre sulfato de bario, níquel, cobre-óxido de cromo, rodio, cobalto, rutenio, etc. La cantidad de catalizador que se va a usar puede ser aproximadamente de 5 a 1000 % en peso, preferentemente aproximadamente de 5 a 300 % en peso con relación al compuesto (VIII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, etc.; agua, o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción varía, dependiendo de la actividad del catalizador usado y de su cantidad, y es generalmente de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 120°C , preferentemente de 20 a 80°C . La presión para la reacción es generalmente de 101,325 kPa a 10.132,5 kPa. Se puede añadir al sistema de reacción aditivos (promotores) que mejoran la actividad del catalizador usado. Los aditivos ácidos utilizables ventajosamente para este propósito incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico, etc. También son utilizables ventajosamente aditivos básicos e incluyen, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc. El producto (VII) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (V) en el que R^3 y R^4 son hidrógenos se puede producir reduciendo catalíticamente el compuesto (IV) o el compuesto (IX) en una atmósfera de hidrógeno de la misma manera que en la reducción para producir el compuesto (VII).

5 El compuesto (V) se puede producir también hidrolizando el resto de éster del compuesto (VII) con un ácido o una base. Para la hidrólisis ácida, se usan generalmente ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.; ácidos de Lewis tales como tricloruro de boro, trifluoruro de boro, etc.; una combinación de un ácido de Lewis y un tiol o sulfuro; ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, etc. Para la hidrólisis alcalina, se usan generalmente bases inorgánicas
10 tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario, etc.; sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio etc.; bases orgánicas tales como trietilamina, imidazol, formamida, etc. Estos ácidos y bases se usan en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 10 mol, preferentemente
15 aproximadamente de 0,5 a 6,0 mol por mol de compuesto (VII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, etc.; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, etc.; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano,
20 etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; cetonas tales como acetona, metiletilcetona, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; agua, o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 60 horas, preferentemente de 10 minutos a 12 horas. La temperatura de
25 reacción es generalmente de -10 a 200°C, preferentemente de 0 a 120°C. El producto (V) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

30 El compuesto (XIV) se puede producir a partir del compuesto (XIII) y un derivado de aldehído de la fórmula R^4CHO (en la que R^4 es como se define anteriormente), por condensación aldólica en presencia de una base. Este se obtiene como único isómero configuracional de la forma E o la forma Z o como una mezcla de tales isómeros E y Z. El derivado de aldehído se usa en una cantidad de aproximadamente
35 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XIII). La base incluye, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, etc.; aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, etc., aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina,
40 N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc.; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de sodio; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio etc.. Estas bases se usan en una cantidad de aproximadamente de 1,0 a 5,0 mol, preferentemente de 1,0 a 2,5 mol por mol de compuesto (XIII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente
45 en un disolvente inerte para ella. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, 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, tetracloruro de
50 carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 30 minutos a 5 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -78 a 200°C, preferentemente de -10 a 150°C. El compuesto (XIV) se puede producir también sometiendo un aldol intermedio obtenido en presencia de una base tal como diisopropilamida de
55 litio a deshidratación a temperatura ambiente o con calor en presencia de un catalizador ácido tal como ácido p-toluenosulfónico. El producto (XIV) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

60 El compuesto (X) se puede producir sometiendo el compuesto (V) o compuesto (XIV) a ciclación. La ciclación se lleva a cabo por un método conocido *per se*, por ejemplo, un método por calentamiento, un

método usando una sustancia ácida, un método que comprende la reacción con un agente de halogenación y a continuación llevar a cabo la ciclación en presencia de un ácido de Lewis, o métodos análogos a él.

5 La ciclación con calentamiento se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles hidrocarburos de alto punto de ebullición tales como 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; éteres de alto punto de ebullición tales como éter difenílico, dietilenglicol-dimetil-éter, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es
10 generalmente de 10 minutos a 24 horas, preferentemente de 10 minutos a 10 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 100 a 300°C, preferentemente de 100 a 200°C.

En el caso en el que la ciclación se lleva a cabo usando una sustancia ácida, la sustancia ácida incluye, por ejemplo, oxiclورو de fósforo, pentóxido de fósforo, trióxido de fósforo, cloruro de tionilo,
15 ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido polifosfórico, ácido p-toluenosulfónico, etc. La sustancia ácida se usa en una cantidad de aproximadamente de 0,5 a 100 mol, preferentemente aproximadamente de 5,0 a 20 mol por mol de compuesto (V) o compuesto (XIV). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como
20 disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, etc.; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano, etc.; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; anhídridos de ácido tales como
25 anhídrido acético, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 12 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C.

En el caso en el que la ciclación se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis después de que el
30 compuesto (V) se deja reaccionar con un agente de halogenación, el agente de halogenación es ejemplificado por haluros de tionilo tales como cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, etc.; haluros de fosforilo tales como cloruro de fosforilo, bromuro de fosforilo, etc.; haluros de fósforo tales como pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, tribromuro de fósforo, etc.; fosgeno, etc. El agente de halogenación se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 30 mol, preferentemente apro-
35 ximadamente de 1,0 a 10 mol por mol de compuesto (V). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, etc.; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano, etc.; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; amidas
40 tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 12 horas, preferentemente de 10 minutos a 5 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -10 a 200°C, preferentemente de -10 a 120°C. El producto se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de
45 reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía. El ácido de Lewis que se va a usar en la siguiente ciclación incluye, por ejemplo, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de cinc anhidro, cloruro de hierro anhidro, etc. El ácido de Lewis se usa en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 20 mol, preferentemente apro-
50 ximadamente de 0,2 a 5,0 mol por mol de compuesto (V). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, etc.; hidrocarburos halogenados tales como monoclorobenceno, o-diclorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de
55 carbono, 1,2-dicloroetano, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 12 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 200°C, preferentemente de -5 a 120°C. El producto (X) producido por la ciclación anteriormente mencionada se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de
60 la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

53
126

El compuesto (XII) se puede producir haciendo reaccionar un carbanión, que se forma por el tratamiento de acetonitrilo con una base, con el compuesto (X) para dar el compuesto (XI) seguido de deshidratación del compuesto (XI) resultante. El compuesto (XII) se obtiene como isómero configuracional único en la forma E o la forma Z o como una mezcla de tales isómeros E y Z. Se usa acetonitrilo en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 3,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 1,3 mol por mol de compuesto (X). La base incluye, por ejemplo, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butoxido de potasio, etc. Estas bases se usan en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 1,5 mol por mol de compuesto (X). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, 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, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 30 minutos a 5 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -78 a 100°C, preferentemente de -78 a 50°C. El producto obtenido se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El catalizador que se va a usar para la deshidratación incluye, por ejemplo, catalizadores ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, hidrogenosulfato de potasio, ácido oxálico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico, complejo de trifluoruro de boro-éter, etc.; catalizadores básicos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc. Si se desea, se puede usar también un agente de deshidratación tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, alúmina, dióxido de sodio, oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo o cloruro de metanosulfonilo. La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 5 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C.

El compuesto (XII) se puede producir también haciendo reaccionar un fosfonato-carbanión, que se produce por el tratamiento de un cianometilfosfonato de dialquilo con una base, con el compuesto (X). Este se obtiene como isómero configuracional único de forma E o forma Z, o como una mezcla de tales isómeros E y Z. El cianometilfosfonato de dialquilo incluye, por ejemplo, cianometilfosfonato de dietilo, etc. El cianometilfosfonato de dialquilo se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 3,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 1,5 mol por mol de compuesto (X). La base incluye, por ejemplo, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butoxido de potasio, etc.; La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 1,5 mol por mol de compuesto (X). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para ella. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 1 hora a 50 horas, generalmente de 1 hora a 10 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -78 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C. La mezcla de isómeros del compuesto (XII) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

La extensión de la cadena de carbono en la cadena lateral del compuesto (XII) se puede llevar a cabo

por medios de reacción de extensión de la cadena de carbono conocidos *per se*, por ejemplo, una reacción que comprende la hidrólisis del grupo ciano en condiciones alcalinas o ácidas para convertirlo en grupo carbonilo, o que lleva el carbonilo hasta la forma de éster, que se somete a continuación a reducción para dar un alcohol, seguido de halogenación y cianación.

5 El compuesto (XV) se puede producir reduciendo el compuesto (XII). El agente de reducción que se va a usar, incluye, por ejemplo, hidruros metálicos tales como hidruro de aluminio, hidruro de diisobutiraluminio, etc.; hidruros metálicos complejos tales como hidruro de aluminio y litio, borohidruro de sodio, etc., o el catalizador de hidrogenación que se va a usar incluye, por ejemplo, níquel Raney, cobalto Raney, etc. Con respecto a la cantidad del agente de reducción, el hidruro metálico se usa en una cantidad de 10 aproximadamente 1,0 a 10 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 3,0 mol por mol de compuesto (XII) mientras que el hidruro metálico complejo se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 10 mol, preferentemente de 1,0 a 3,0 mol por mol de compuesto (XII). Para la hidrogenación se usa un catalizador tal como níquel Raney o cobalto Raney en una cantidad de aproximadamente 10 a 1000 % 15 en peso, preferentemente aproximadamente de 80 a 300 % en peso con relación al compuesto (XII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para ella. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, 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 fórmico, ácido acético, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. En el caso en el que se use un catalizador tal como níquel Raney o cobalto Raney, se pueden añadir aminas tales como amoniaco al sistema de 20 reacción para evitar cualquier posible reacción secundaria. El tiempo de reacción varía, dependiendo de la actividad del catalizador y de su cantidad usada, y es generalmente de 1 hora a 100 horas, preferentemente de 1 hora a 50 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 120°C, preferentemente de 20 a 80°C. En el caso en el que se use un catalizador tal como níquel Raney o cobalto Raney, la presión de hidrógeno es generalmente de 101,325 a 10.132,5 kPa. El producto (XV) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar 30 fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (XVI) con $m=2$ ó 3 se puede producir isomerizando el compuesto (XV) con un ácido. El catalizador ácido que se va a usar incluye, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido 35 acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico, etc.; complejo de trifluoruro de boro-éter, etc. El catalizador ácido se usa en una cantidad de aproximadamente 0,01 a 10 mol, preferentemente aproximadamente de 0,01 a 5,0 mol por mol de compuesto (XV). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de 40 que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; agua, o una mezcla apropiada de 45 estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 12 horas, preferentemente de 10 minutos a 2 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -10 a 200°C, preferentemente de -10 a 100°C. El producto (XVI) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, 50 recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (XVI) con $m=1$ se puede producir tratando el compuesto (X) con trimetilsiliclanuro en presencia de un ácido de Lewis, tratando a continuación el intermedio resultante con un ácido para retirar su grupo trimetilsililoxy y reduciéndolo a continuación en su grupo ciano. El ácido de Lewis 55 incluye, por ejemplo, yoduro de cinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de cinc anhidro, cloruro de hierro anhidro, etc. El catalizador ácido de Lewis se usa en una cantidad de aproximadamente 0,01 a 10 mol, preferentemente aproximadamente de 0,01 a 1,0 mol por mol de compuesto (X). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, 60 por ejemplo, son preferibles éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 12 horas, preferentemente de

128

ES 2 175 350 T3

30 minutos a 3 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -10 a 200°C, preferentemente de -10 a 100°C. El producto se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, 5 recristalización, destilación y cromatografía. A continuación, el producto anterior se trata con un ácido. Preferentemente, el ácido incluye, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico, 10 etc.; complejo de trifluoruro de boro-éter, etc.. El ácido se usa en una cantidad de aproximadamente 1 a 100 mol, preferentemente aproximadamente de 1 a 10 mol por mol de compuesto (X). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2- 15 dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 12 horas, preferentemente de 30 minutos a 5 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 200°C, preferentemente de 20 a 150°C. La reducción del grupo ciano en el compuesto resultante se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las de la producción del compuesto (XV) a partir del compuesto (XII). El producto (XVI) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, 20 recristalización, destilación y cromatografía.

25 El compuesto (XVII) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (XVI) con un ácido carboxílico o una de sus sales o uno de sus derivados reactivos. El ácido carboxílico incluye, por ejemplo, compuestos de la fórmula $R^1\text{-COOH}$ (en la que R^1 es como se define anteriormente). Los derivados reactivos del ácido carboxílico incluyen, por ejemplo, haluros de ácido (por ejemplo, cloruros de ácido, bromuros de ácido, etc.), amidas de ácido (por ejemplo, amidas de ácido con pirazol, imidazol, benzotriazol, etc.), anhídridos de ácido (por ejemplo, anhídridos de ácido carboxílico alifático de C_{1-6} tales como anhídridos de ácido acético, anhídridos de ácido propiónico, anhídridos de ácido 30 butírico, etc.), azidas de ácido, ésteres activos (por ejemplo, dietoxifosfatos, difenoxifosfatos, ésteres de p-nitrofenilo, ésteres de 2,4-dinitrofenilo, ésteres de cianometilo, ésteres de pentaclorofenilo, ésteres con N-hidroxisuccinimida, ésteres con N-hidroxi-ftalimida, ésteres con 1-hidroxibenzotriazol, ésteres con 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol, ésteres con 1-hidroxi-1H-2-piridona, etc.), tioésteres activos (por ejemplo, 35 tioésteres de 2-piridilo, tioésteres de 2-benzotiazolilo, etc.), etc.

En lugar de usar el derivado reactivo anterior, el ácido carboxílico o su sal se puede hacer reaccionar directamente con el compuesto (XVI) en presencia de un agente de condensación apropiado. 40 El agente de condensación incluye, por ejemplo, carbodiimidas N,N'-di-substituidas tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), etc.; azolidas tales como N,N'-carbonildiimidazol, etc.; agentes deshidratantes tales como N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, oxicloruro de fósforo, alcoxiacetilenos, etc.; sales de 2-halogenopiridinio tales como 45 yoduro de 2-clorometilpiridinio, yoduro de 2-fluoro-1-metilpiridinio, etc. Se cree que la reacción con el agente de condensación puede avanzar vía el derivado reactivo del ácido carboxílico usado. El ácido carboxílico de $R^1\text{-COOH}$ (en la que R^1 es como se define anteriormente) o uno de sus derivados reactivos se usa generalmente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XVI). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un 50 disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, 55 propionitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; agua o una mezcla apropiada de estos disolventes. En el caso en el que se usan haluros de ácido como derivados reactivos de ácidos carboxílicos, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente desacidificante para retirar el haluro de hidrógeno desprendido del sistema de reacción. El agente desacidificante incluye, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, etc.; aminas 60 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. Es deseable que tal agente desacidificante se añada previamente

576
129

al sistema de reacción. El tiempo de reacción varía, dependiendo de los reactivos y de los disolventes usados, y es generalmente de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 4 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 100°C, preferentemente de 0 a 70°C.

5 El compuesto (XVII) se puede producir también, aunque acompañado por la isomerización en el sistema de reacción, por el siguiente procedimiento, un ácido carboxílico de la fórmula R^1 -COOH (en la que R^1 es como se define anteriormente) o su derivado reactivo se añade al compuesto (XV), y la mezcla se agita en condiciones ácidas durante 5 minutos a 3 horas, preferentemente de 10 minutos a 1 hora, de 0 a 100°C, preferentemente de 0 a 70°C, a continuación se somete la mezcla de reacción a acilación
10 añadiendo el agente de desacidificación anteriormente mencionado. El ácido carboxílico o su derivado reactivo se usa generalmente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XV). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles éteres tales como éter dietílico, tetra-
15 hidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El producto (XVII) obtenido de este modo se puede usar en la siguiente etapa de
20 reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

Para la producción del compuesto (XVII) ópticamente activo, se emplea un método, que comprende
25 someter el compuesto (XV) a reducción usando un catalizador para reducción asimétrica, por ejemplo, un complejo de metal de transición-fosfina ópticamente activa y, a continuación someter lo resultante a acilación. Como dicho complejo de metal de transición-fosfina ópticamente activa se hace mención a, por ejemplo, complejo de rutenio-fosfina ópticamente activa. Preferentemente, se emplean derivados de rutenio-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo que incluyen dirutenio-tetracloro-bis[2,2'-bis(difenilfosfina)-
30 1,1'-binaftil]trietilamina y diacetato de [2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil]rutenio. Las condiciones de reacción son sustancialmente las mismas que las de la producción de un derivado aminoalquílico ópticamente activo del compuesto (XXXV) que se va a describir posteriormente. Las condiciones de acilación del derivado aminoalquílico ópticamente activo obtenido de este modo son sustancialmente las mismas que las de la producción del compuesto (I) a partir del compuesto (XXXVI) que se va a describir
35 posteriormente.

Y, para la producción del compuesto (XVII) ópticamente activo, se emplea también un método que comprende someter el compuesto (XV) acilado a reducción usando un catalizador para reducción asimétrica, por ejemplo, se emplea también un complejo de metal de transición-fosfina ópticamente
40 activa. Como complejo de metal de transición-fosfina ópticamente activa se hace mención, por ejemplo, de complejo de rutenio-fosfina ópticamente activa. Preferentemente, se emplean derivados de rutenio-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo que incluyen dirutenio-tetracloro-bis[2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil]trietilamina y diacetato de [2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil]rutenio. Las condiciones de
45 reacción son sustancialmente las mismas que las de la producción de un derivado aminoalquílico ópticamente activo a partir del compuesto (XXXV) que se va a describir posteriormente. Las condiciones de acilación del compuesto (XV) son sustancialmente las mismas que las de la producción del compuesto (I) a partir del compuesto (XXXVI) que se va a describir posteriormente.

Para obtener el compuesto (XVII) en el que R^2 es un grupo alquilo, el compuesto acilado obtenido en el procedimiento anterior se alquila con un agente de alquilación correspondiente (por ejemplo, haluros
50 de alquilo y sulfonatos con alcoholes) en presencia de una base. El agente de alquilación se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XVII) que se va a alquilar con él. La base incluye, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato 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-metilpirolidina, N-metilmorfolina, etc.; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.;
55 amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XVII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disol-
60

53
130

vente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, 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, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 200°C, preferentemente de -10 a 150°C. El producto (XVII) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

Para obtener el compuesto (XVII) en el que ha sido reducido el resto del doble enlace, se reduce catalíticamente el resto del doble enlace en el compuesto (XVII) en las mismas condiciones que las de la producción del compuestos (VII) a partir del compuesto (VIII).

El compuesto (XVIII) se puede producir retirando el grupo protector del grupo hidroxilo en el compuesto (XVII). La etapa de desprotección se lleva a cabo por medios conocidos *per se*. Por ejemplo, referido a ello es la descripción en el capítulo "Protection for Phenols and Catechols" en "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. W. Green (2ª Ed., 1991).

El compuesto (XIX) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (XVIII) con un agente de alquilación correspondiente (por ejemplo, haluros de alquilo, sulfonatos con alcoholes, etc.) en presencia de una base. El agente de alquilación se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XVIII). La base incluye, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato 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 metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisililazida de litio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XVIII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, 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, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 a 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C. El producto (XIX) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (XX) [en el que R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente substituido, un grupo alcoxi opcionalmente substituido, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano o un grupo amino opcionalmente substituido, R⁹ representa un grupo hidrocarbonado y los otros símbolos son como se definen anteriormente] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (XVIII) con una correspondiente α -haloacetona (por ejemplo, α -cloroacetona, α -bromoacetona, α -yodoacetona, etc.) en presencia de una base. La α -haloacetona se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XVIII). La base incluye, por ejemplo, bases inorgánicas, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, etc.; aminas aromáticas tales como piridina y 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 al-

calino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XVIII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc.; cetonas tales como acetona, metiletilcetona, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 a 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C. El producto (XX) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (XXI) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (XVIII) con un correspondiente agente de alquilación (por ejemplo, haluros de acetilenoalquilo sustituido, sulfonatos con acetileno-alcoholes sustituidos, etc.) en presencia de una base. El agente de alquilación se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 20 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 10 mol por mol de compuesto (XVIII). La base incluye, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, etc.; aminas aromáticas tales como piridina y 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 metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XVIII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, 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, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 a 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C. El producto (XXI) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (I) se puede producir por ciclación conocida *per se* del compuesto (XIX), (XX) o (XXI). La ciclación se puede llevar a cabo, por ejemplo, por un método calentando el compuesto, un método usando una sustancia ácida, un método usando una sustancia básica, o métodos análogos a ellos.

La ciclación con calentamiento se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles hidrocarburos de alto punto de ebullición tales como 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, bromobenceno etc.; éteres de alto punto de ebullición tales como éter difenílico, dietilenglicol-dimetil-éter, etc.; N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 24 horas, preferentemente de 10 minutos a 10 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 100 a 300°C, preferentemente de 150 a 250°C.

En el caso en el que la ciclación se lleva a cabo usando una sustancia ácida, la sustancia ácida incluye, por ejemplo, oxiclорuro de fósforo, pentóxido de fósforo, trióxido de fósforo, cloruro de tio-

59

137

nilo, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, ácido p-toluenosulfónico, etc. La sustancia ácida se usa en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 100 mol, preferentemente aproximadamente de 5,0 a 20 mol por mol de compuesto (XIX), (XX) o (XXI). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, etc.; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; anhídridos de ácido tales como anhídrido acético, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; agua, o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 12 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C.

En el caso en el que la ciclación se lleva a cabo usando una sustancia básica, la sustancia básica incluye, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, etc. La sustancia básica se usa en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 100 mol, preferentemente aproximadamente de 5,0 a 20 mol por mol de compuesto (XIX), (XX) o (XXI). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; cetonas tales como acetona, metiletilcetona, etc.; agua, o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 12 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C.

El producto (I) obtenido por la ciclación anteriormente mencionada se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos conocidos *per se*, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

Para obtener el compuesto (I) en el que el resto de doble enlace ha sido reducido, se reduce catalíticamente el resto del doble enlace en el compuesto (I) en las mismas condiciones que las de la producción del compuesto (V) a partir del compuesto (VIII).

Procedimiento de reacción 2

35

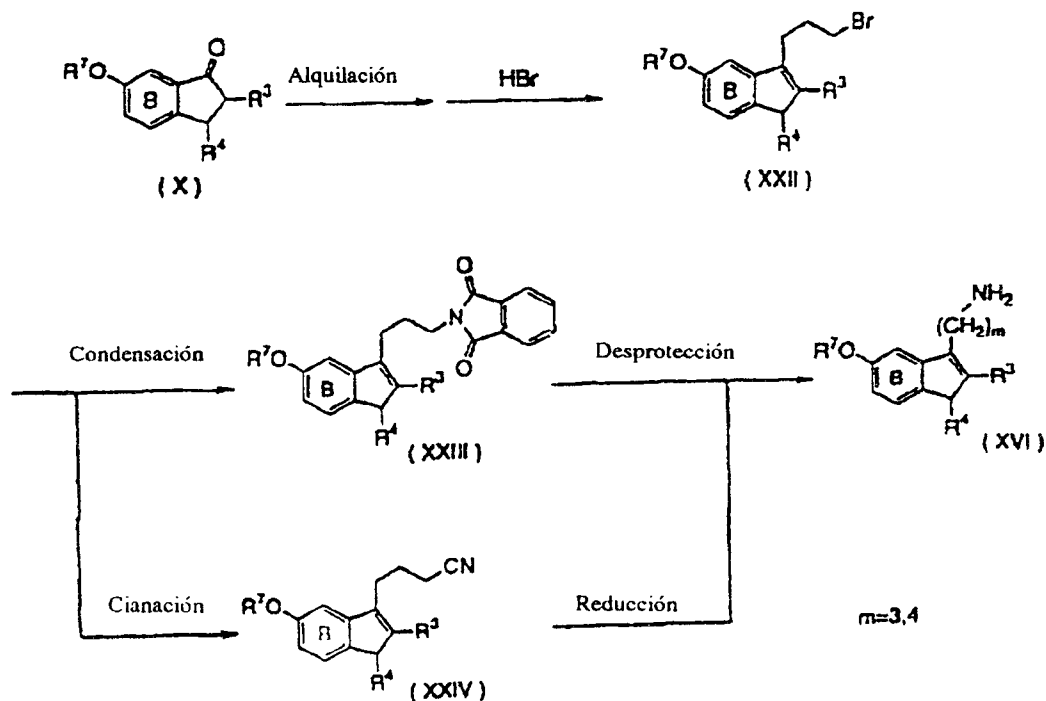
40

45

50

55

60



60
133

El compuesto (XXII) se puede producir alquilando el compuesto (X) seguido de tratamiento con ácido bromhídrico. Para la alquilación, se diluye un reactivo de Grignard que se va a preparar a partir de bromuro de ciclopropilo y magnesio con un disolvente inerte y a continuación se aplica al compuesto (X). La producción del reactivo de Grignard a partir de bromuro de ciclopropilo se puede llevar a cabo por métodos conocidos. El magnesio se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 1,5 mol, por mol de bromuro de ciclopropilo. La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, etc.; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano, etc.; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 10 horas, preferentemente de 15 minutos a 3 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 150°C, preferentemente de 40 a 80°C. Una pequeña cantidad de yodo puede estar presente en el sistema de reacción. El reactivo de Grignard producido de este modo se deja a temperatura ambiente para completar la reacción. A continuación, después de retirar el disolvente por medio de destilación o sin retirarlo, el reactivo de Grignard se diluye con un disolvente añadido a él, y se añade gota a gota el compuesto (X) y se hace reaccionar con el reactivo. El compuesto (X) se usa en una cantidad de aproximadamente 0,4 a 3,0 mol, preferentemente aproximadamente de 0,4 a 1,0 mol por mol de reactivo de Grignard. El disolvente que se va a usar para diluir el reactivo de Grignard no se define específicamente con tal de que la reacción deseada avance en él, e incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, etc.; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano, etc.; hidrocarburos halogenados tales como clorotolueno, etc.; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. La cantidad de disolvente que se va a usar para la dilución puede ser aproximadamente de 1,0 a 30 veces en volumen, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 15 veces en volumen, con relación al reactivo de Grignard. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 10 horas, preferentemente de 15 minutos a 3 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 150°C, preferentemente de 40 a 100°C. El producto se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía. La cantidad de ácido bromhídrico que se va a usar es aproximadamente de 1,0 a 30 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 5,0 mol por mol de compuesto (X). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; agua, o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 1 a 60 horas, preferentemente de 1 a 15 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 200°C, preferentemente de 0 a 80°C. El producto (XXII) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (XXIII) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (XXII) con una ftalimida de potasio. La ftalimida de potasio se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 1,5 mol por mol de compuesto (XXII). La condensación del compuesto (XXII) con ftalimida de potasio se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción y opcionalmente en presencia de una base. La base incluye, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato 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-metilmorfolina, etc.; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. La cantidad de la base que se va a usar es aproximadamente de 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XXII).

Preferentemente, el disolvente incluye, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, 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, tetracloruro de

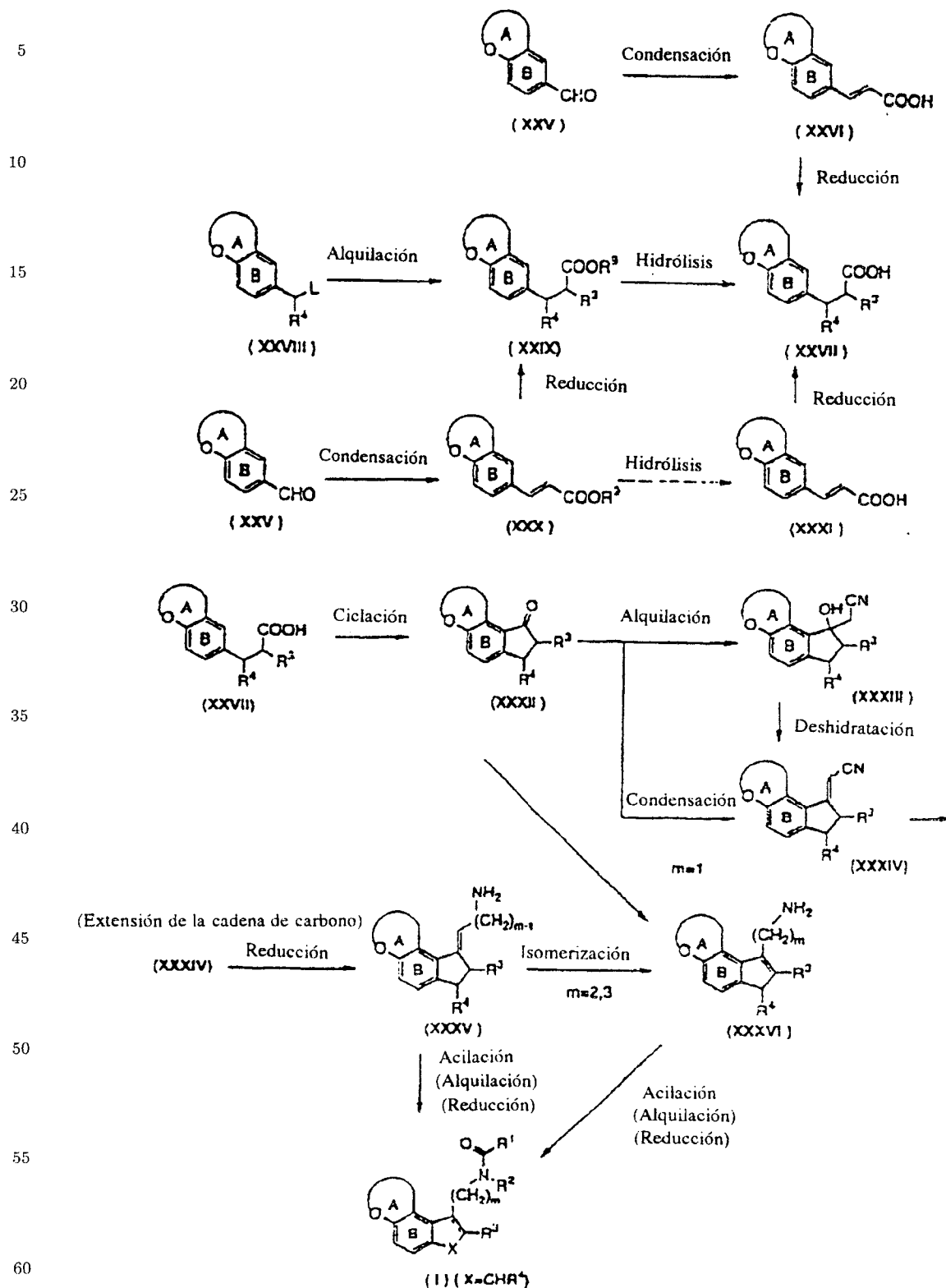
134

carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 20 horas, preferentemente de 30 minutos a 8 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 150°C, preferentemente de 20 a 80°C. El producto (XXIII) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (XXIV) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (XXIII) con un cianocompuesto. El cianocompuesto incluye, por ejemplo, cianuro de sodio, cianuro de potasio y una de sus mezclas. Se puede producir en el sistema de reacción haciendo reaccionar cianuro de hidrógeno con un material básico tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio. El cianocompuesto se usa en una cantidad de aproximadamente 0,8 a 10 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XXIII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para ella. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, 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, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, orto-diclorobenceno, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. También se puede emplear una combinación de agua y un disolvente orgánico insoluble en agua o apenas soluble en agua tal como el seleccionado de los disolventes anteriores en presencia de un catalizador de transferencia de fase. El catalizador de transferencia de fase incluye, por ejemplo, sales de amonio cuaternario tales como bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de benciltriethylamonio, etc.; y sales de fosfonio cuaternario. El catalizador de transferencia de fase se usa en una cantidad de aproximadamente 0,001 a 10 mol, preferentemente aproximadamente de 0,005 a 0,5 mol por mol de compuesto (XXIII). El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 20 horas, preferentemente de 30 minutos a 8 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 200°C, preferentemente de 20 a 150°C. El producto (XXIV) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (XVI) se puede producir descomponiendo el grupo imido en el compuesto (XXIII). Para esto, en general, se trata un mol de compuesto (XXIII) con aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 5,0 mol de aminas tales como metilamina, etilamina, etc., hidracinas tales como hidracina, fenilhidracina, etc.; sulfuros de metal alcalino tales como sulfuro de sodio, sulfuro de potasio, etc.; ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.. La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para ella. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 12 horas, preferentemente de 30 minutos a 5 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 200°C, preferentemente de 20 a 100°C. El producto (XVI) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía. El compuesto (XVI) se puede producir también reduciendo el grupo ciano en el compuesto (XXIV) de la misma manera que en la producción del compuesto (XV) a partir del compuesto (XII).

Procedimiento de reacción 3



63
136

ES 2 175 350 T3

El compuesto (XXV) se puede producir por métodos conocidos *per se*, por ejemplo, los métodos descritos en J. Org. Chem., Vol. 49, p 409 (1.984) y J. Indian Chem. Soc., Vol. 36, p. 76 (1.959), o por métodos análogos a ellos.

5 El compuesto (XXVIII) (en el que L representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo o un grupo arilsulfonilo) se puede producir por métodos conocidos *per se*, por ejemplo, los métodos descritos en J. Chem. Soc., p. 2.455 (1.956) y *ibídem* p. 4.665 (1.958), o métodos análogos a ellos.

10 El átomo de halógeno que se va a representar por L incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc. El grupo alquilsulfonilo que se va a representar por L incluye, por ejemplo, un grupo alquil de C₁₋₅-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), etc. El grupo alquilsulfonilo que se va a representar por L incluye, por ejemplo, un grupo alquil de C₁₋₅-sulfonilo opcionalmente halogenado (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, trichlorometanosulfonilo, etc.), etc. El grupo arilsulfonilo que se va a representar por L incluye, por ejemplo, un grupo bencenosulfonilo opcionalmente substituido (por ejemplo, p-toluenosulfonilo, bencenosulfonilo, etc.), etc.

Como compuestos en los esquemas de reacción anteriormente mencionados están los productos comerciales que, si están disponibles, se pueden usar directamente.

20 El compuesto (XXVI) se puede producir a partir del compuesto (XXV) y ácido malónico por medio de su condensación de Knoevenagel en presencia de una base, de la misma manera que en la producción del compuesto (IV) a partir del compuesto (III) mencionado anteriormente. Un mol de compuesto (XXV) se hace reaccionar con aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol de ácido malónico. La base incluye, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio etc.; sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, etc.; aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, etc.; aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, piperidina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc.. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 10,0 mol, preferentemente aproximadamente de 0,1 a 5,0 mol por mol de compuesto (XXV). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para ella. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles 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.; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción varía, dependiendo de los reactivos y disolventes usados, y es generalmente de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 8 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 150°C, preferentemente de 0 a 130°C. El producto (XXVI) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

45 El compuesto (XXX) se puede producir haciendo reaccionar un fosfonato-carbanión, que se produce por tratamiento de un fosfonoacetato de trialquilo con una base, con el compuesto (XXV), de la misma manera que en la producción del compuesto (VIII) a partir del compuesto (III) mencionado aquí anteriormente. Este compuesto (XXX) se obtiene como único isómero configuracional de la forma E o la forma Z o como una mezcla de tales isómeros E y Z. Como se menciona aquí anteriormente, el fosfonoacetato de trialquilo incluye, por ejemplo, dietilfosfonoacetato de etilo, etc. Un mol de compuesto (XXV) se hace reaccionar con aproximadamente 1,0 a 3,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 1,5 mol de alquilfosfonato de dialquilo. La base incluye, por ejemplo, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.. La base se usa en una cantidad aproximadamente de 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 1,5 mol, por mol de compuesto (XXV). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para ella. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 1 hora a 50 horas, preferentemente de 1 hora a 10 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -78 a 200°C,

preferentemente de 0 a 150°C. La mezcla de isómeros del compuesto (XXX) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

5 El compuesto (XXXI) se puede producir hidrolizando el resto de éster del compuesto (XXX) con un ácido o base, de la misma manera que en la producción del compuesto (IX) a partir del compuesto (VIII) mencionado aquí anteriormente. Para la hidrólisis ácida, se usan generalmente ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.; ácidos de Lewis tales como tricloruro de boro, trifluoruro de boro, etc.; una combinación de un ácido de Lewis y un tiol o sulfuro; ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico. Para la hidrólisis alcalina se usa generalmente hidróxidos metálicos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario, etc.; carbonatos metálicos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butoxido de potasio, etc.; bases orgánicas tales como trietilamina, imidazol, formamida, etc. Estos ácidos y bases se usan en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 10 mol, preferentemente aproximadamente de 0,5 a 3,0 mol por mol de compuesto (XXX). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de disolvente o en un disolvente inerte para ella. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, etc.; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, etc.; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; cetonas tales como acetona, metilacetona, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; agua, o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 60 horas, preferentemente de 10 minutos a 12 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -10 a 200°C, preferentemente de 0 a 120°C. El producto (XXXI) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

30 El compuesto (XXIX) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (XXVIII) y un derivado de éster de la fórmula $R^3CH_2COOR^9$ (en la que R^3 y R^9 son como se definen anteriormente) en presencia de una base, de la misma manera que en la producción del compuesto (VII) a partir del compuesto (VI) mencionado aquí anteriormente. El "grupo hidrocarbonado" que se va a representar por R^9 incluye, por ejemplo, el "grupo hidrocarbonado" anteriormente mencionado. De los ejemplos del grupo hidrocarbonado como se menciona anteriormente, R^9 es preferentemente un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etilo, isopropilo, etc.) o un grupo bencilo opcionalmente substituido. El "grupo bencilo opcionalmente substituido" puede tener de uno a tres substituyentes tales como átomos de halógeno o grupos alquilo de C_{1-3} , en cualquier posición apropiada en el grupo bencilo. Concretamente, incluye, por ejemplo, bencilo, p-clorobencilo, p-metilbencilo, etc.

45 El derivado de éster se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XXVIII). La base incluye, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato 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 metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butoxido de potasio, etc. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XXVIII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un disolvente inerte para ella. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, 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, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; cetonas tales como acetona, metilacetona, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 30 minutos a 5 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 200°C, preferentemente de -10 a 150°C. El producto (XXIX) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la

mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

5 El compuesto (XXIX) se puede producir también reduciendo catalíticamente el compuesto (XXX) en una atmósfera de hidrógeno en presencia de varios catalizadores, de la misma manera que en la reducción catalítica del compuesto (VIII) al compuesto (VII) mencionada aquí anteriormente. El catalizador que se va a usar para la reducción incluye, por ejemplo, óxido de platino, platino sobre carbón activado, paladio sobre carbón activado, paladio sobre sulfato de bario, níquel, cobre-óxido de cromo, rodio, cobalto, rutenio, etc. La cantidad de catalizador que se va a usar puede ser aproximadamente de 5 a 1000 %
10 en peso, preferentemente aproximadamente de 5 a 300 % en peso con relación al compuesto (XXX). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano, etc.; amidas
15 tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, etc.; agua, o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción varía, dependiendo de la actividad del catalizador usado y de su cantidad. En general, es de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 120°C, preferentemente de 20 a 80°C. La presión para la reacción es generalmente de 101,325 a 10.132,5 kPa.
20 Se puede añadir al sistema de reacción aditivos (promotores) que mejoran la actividad del catalizador usado. Los aditivos ácidos utilizables ventajosamente para este propósito incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-
25 toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico, etc. También son utilizables ventajosamente aditivos básicos e incluyen, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc. El producto (XXIX) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.
30

35 El compuesto (XXVII) se puede producir reduciendo catalíticamente el compuesto (XXVI) o el compuesto (XXXI) en una atmósfera de hidrógeno de la misma manera que en la reducción catalítica del compuesto (XXX) al compuesto (XXIX) o en la reducción catalítica del compuesto (IV) o el compuesto (IX) al compuesto (V) mencionada aquí anteriormente.

El compuesto (XXVII) se puede producir también hidrolizando el resto de éster del compuesto (XXIX) con un ácido o base, de la misma manera que en la producción del compuesto (V) a partir del compuesto (VII) mencionada aquí anteriormente. Para la hidrólisis ácida, se usan generalmente ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.; ácidos de Lewis tales como tricloruro de boro, trifluoruro de boro, etc.; una combinación de un ácido de Lewis y un tiol o sulfuro; ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico. Para la hidrólisis alcalina se usan generalmente hidróxidos metálicos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario, etc.; carbonatos metálicos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.; alcóxidos metálicos
45 tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.; bases orgánicas tales como trietilamina, imidazol, formamida, etc. Estos ácidos y bases se usan en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 10 mol, preferentemente aproximadamente de 0,5 a 6,0 mol por mol de compuesto (XXIX). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, etc.; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, etc.; éteres tales como tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro
55 de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; cetonas tales como acetona, metilacetona, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; agua, o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 60 horas, preferentemente de 10 minutos a 12 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -10 a 200°C, preferentemente de 0 a 120°C. El producto (XXXVII) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la
60 mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

64
139

El compuesto (XXXII) se puede producir por ciclación conocida *per se* del compuesto (XXVII), de la misma manera que en la ciclación del compuesto (V) al compuesto (X) mencionada aquí anteriormente. La ciclación se puede llevar a cabo, por ejemplo, por un método por calentamiento del compuesto, un método usando una sustancia ácida, un método que comprende la reacción con un agente de halogenación y a continuación llevar a cabo la ciclación en presencia de un ácido de Lewis, o métodos análogos a ellos.

La ciclación con calentamiento se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles hidrocarburos de alto punto de ebullición tales como 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, etc.; éteres de alto punto de ebullición tales como éter difenílico, dietilenglicol-dimetil-éter, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 24 horas, preferentemente de 10 minutos a 10 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 100 a 300°C, preferentemente de 100 a 200°C.

En el caso en el que la ciclación se lleva a cabo usando una sustancia ácida, la sustancia ácida se ejemplifica por oxiclورو de fósforo, pentóxido de fósforo, trióxido de fósforo, clورو de tionilo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido polifosfórico, ácido p-toluenosulfónico, etc. La sustancia ácida se usa en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 100 mol, preferentemente aproximadamente de 5,0 a 20 mol por mol de compuesto (XXVII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, etc.; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano, etc.; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclورو de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; anhídridos de ácido tales como anhídrido acético, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 12 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C.

En el caso en el que la ciclación se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis después de que el compuesto (XXVII) se deja reaccionar con un agente de halogenación, el agente de halogenación que se va a usar se ejemplifica por haluros de tionilo tales como clورو de tionilo, bromuro de tionilo, etc.; haluros de fosforilo tales como clورو de fosforilo, bromuro de fosforilo, etc.; haluros de fósforo tales como pentaclورو de fósforo, tricloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, tribromuro de fósforo, etc.; haluros de oxalilo tales como clورو de oxalilo, etc.; fosgeno, etc. El agente de halogenación se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 3,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 10 mol por mol de compuesto (XXVII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, etc.; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano, etc.; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclورو de carbono, 1,2-dicloroetano, etc., o una mezcla apropiada de disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 12 horas, preferentemente de 10 minutos a 5 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -10 a 200°C, preferentemente de -10 a 120°C. El producto se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en la forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía. El ácido de Lewis que se va a usar en la siguiente ciclación incluye, por ejemplo, clورو de aluminio anhidro, clورو de cinc anhidro, clورو de hierro anhidro, etc. El ácido de Lewis se usa en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 20 mol, preferentemente aproximadamente de 0,2 a 5,0 mol por mol de compuesto (XXVII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, etc.; hidrocarburos halogenados tales como monoclorobenceno, o-diclorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclورو de carbono, 1,2-dicloroetano, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 12 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 200°C, preferentemente de -5 a 120°C. El producto (XXXII) obtenido por la ciclación anterior se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

Para provocar que estas reacciones de ciclación avancen predominantemente en la dirección deseada, se puede llevar a cabo la ciclación después de la sustitución, con un átomo o átomos de halógeno, de una posición o posiciones en el anillo bencénico que no son deseables para la ciclación deseada. En este caso la halogenación incluye, por ejemplo, halogenación ordinaria usando un agente de halogenación (por ejemplo, halógeno tal como bromo o cloro), halogenación usando un agente de halogenación conjuntamente con un catalizador metálico tal como hierro, cloración usando tetracloruro de titanio-ácido trifluoroacético, halogenación usando un haluro de cobre, cloración usando cloruro de sulfurilo-cloruro de aluminio, etc. Entre estas, la halogenación ordinaria se prefiere para la primera etapa de halogenación y, cuando es necesaria una etapa siguiente de halogenación, el preferido es el método que usa hierro como catalizador.

En esta reacción, el agente de halogenación se usa en una cantidad de 0,8 a 3 mol, preferentemente de 1 a 2 mol, por mol de compuesto (XXVII). El catalizador de hierro se usa en una cantidad de 0,01 a 0,5 equivalentes, preferentemente de 0,05 a 0,2 equivalentes, por mol de compuesto (XXVII). La reacción se lleva a cabo en ausencia o presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles hidrocarburos tales como ciclohexano, hexano, etc.; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 10 horas, preferentemente de 20 minutos a 5 horas.

La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 120°C, preferentemente de -10 a 80°C. También es posible efectuar dos o tres etapas de halogenación en una etapa; en este caso, el agente de halogenación se usa en una cantidad dos veces la cantidad mencionada anteriormente.

El compuesto (XXXIV) se puede producir haciendo reaccionar un carbanión, que se forma por tratamiento de acetonitrilo con una base, con el compuesto (XXXII) para obtener el compuesto (XXXIII), seguido de deshidratación del compuesto (XXXIII) resultante, de la misma manera que en la producción del compuesto (XII) a partir del compuesto (X) mencionada aquí anteriormente. El compuesto (XXXIV) se obtiene como único isómero configuracional de la forma E o la forma Z o como una mezcla de tales isómeros E y Z. Se usa acetonitrilo en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 3,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 1,3 mol por mol de compuesto (XXXII). La base incluye, por ejemplo, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 1,5 mol por mol de compuesto (XXXII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, 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, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 30 minutos a 5 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -78 a 100°C, preferentemente de -78 a 50°C. El producto obtenido se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El catalizador que se va a usar para la deshidratación incluye, por ejemplo, catalizadores ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, hidrogenosulfato de potasio, ácido oxálico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico, complejo de trifluoruro de boro-éter, etc., y catalizadores básicos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.. Si se desea, se puede usar también un agente deshidratante tal como N,N-ciclohexilcarbodiimida además de alúmina, dióxido de sodio, oxiclóruo de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de metanosulfonilo, etc.. La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 5 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C.

El compuesto (XXXIV) se puede producir también haciendo reaccionar un fosfonato-carbanión, que

se produce por tratamiento de un fosfonoacetato de trialquilo con una base, con el compuesto (XXXII), de la misma manera que en la producción del compuesto (XII) a partir del compuesto (X) mencionado aquí anteriormente. Este compuesto (XXXIV) se obtiene como único isómero configuracional en la forma E o la forma Z o como una mezcla de tales isómeros E y Z. El fosfonoacetato de trialquilo incluye, por ejemplo, cianometilfosfonato de dietilo, etc. Un mol de compuesto (XXXII) se hace reaccionar con aproximadamente 1,0 a 3,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 1,5 mol de un fosfonoacetato de trialquilo. La base incluye, por ejemplo, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 1,5 mol por mol de compuesto (XXXII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para ella. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 1 hora a 50 horas, preferentemente de 1 hora a 10 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -78 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C. La mezcla de isómeros del compuesto (XXXIV) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

En el caso en el que se extiende la cadena de carbono en la cadena lateral de compuesto (XXXIV), se puede llevar a cabo por extensión de la cadena de carbono conocida *per se*, por ejemplo, una reacción que comprende la hidrólisis del grupo ciano en condiciones alcalinas o ácidas para convertirlo en un grupo carboxilo, o conduciendo el carboxilo a forma de éster que se somete a continuación a reducción para dar un alcohol, seguido de halogenación y cianación.

El compuesto (XXXV) se puede producir reduciendo el compuesto (XXXIV), de la misma manera que en la producción del compuesto (XV) a partir del compuesto (XII) mencionada aquí anteriormente. El agente de reducción utilizable para esto incluye, por ejemplo, hidruros metálicos tales como hidruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, etc.; hidruros metálicos complejos tales como hidruro de aluminio y litio, borohidruro de sodio, etc. El catalizador de hidrogenación utilizable incluye, por ejemplo, un catalizador tal como níquel Raney, cobalto Raney, etc. Con respecto a la cantidad del agente de reducción, el hidruro metálico se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 10 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 3,0 mol por mol de compuesto (XXXIV), el hidruro metálico complejo se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 10 mol, preferentemente de 1,0 a 3,0 mol por mol de compuesto (XXXIV). Para la hidrogenación, se usa un catalizador tal como níquel Raney o cobalto Raney en una cantidad de aproximadamente 10 a 1000 % en peso, preferentemente aproximadamente de 80 a 300 % en peso con relación al compuesto (XXXIV). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para ella. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. En el caso en el que se usa un catalizador de níquel Raney o cobalto Raney, se pueden añadir aminas tales como amoníaco al sistema de reacción para evitar cualquier reacción secundaria. El tiempo de reacción varía, dependiendo de la actividad del catalizador usado y de su cantidad, y es generalmente de 1 hora a 100 horas, preferentemente de 1 hora a 50 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 120°C, preferentemente de 20 a 80°C. En el caso en el que se usa catalizador de níquel Raney o cobalto Raney, la presión de hidrógeno es generalmente de 101,325 a 10.132,5 kPa. El producto (XXXV) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

Y, empleando condiciones de reacción más fuertes para producir el compuesto (XXXV) (por ejemplo, llevando a cabo la reacción a temperaturas más altas y durante más tiempo), se puede realizar simultáneamente la reducción de la porción del doble enlace y la reducción del grupo silano.

Para producir un compuesto (I) ópticamente activo se emplea un método que comprende someter el compuesto (XXXV) a reducción usando, por ejemplo, un catalizador para reducción asimétrica, seguido de someter lo resultante a acilación.

ES 2 175 350 T3

Como catalizador para la reducción asimétrica, se hace mención, por ejemplo, de complejos de metal de transición-fosfina ópticamente activa. Los ejemplos de los complejos de metales de transición-fosfina ópticamente activa incluyen complejos de rutenio-fosfina ópticamente activa. Entre ellos, por ejemplo, se emplea generalmente un derivado de rutenio-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo tal como

5 diruteniotetracloro-bis[2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]triethylamina.

En la fosfina terciaria ópticamente activa en los complejos de rutenio-fosfina ópticamente activa, existen dos tipos de isómeros ópticos, es decir, los isómeros R y S. Seleccionando opcionalmente uno de los isómero R o S de la fosfina ópticamente activa en los complejos de rutenio-fosfina ópticamente activa, se

10 puede obtener selectivamente (sustancialmente en estado puro) el compuesto ópticamente activo deseado.

La reacción de reducción se puede llevar a cabo a presión elevada, por ejemplo, en un autoclave a la presión de hidrógeno descrita anteriormente, calentando y agitando.

La cantidad de catalizador de rutenio-fosfina ópticamente activa, con relación al compuesto (XXXV), es de 1/2 a 1/1000 veces la cantidad de mol, preferentemente de 1/10 a 1/500 veces la cantidad de mol.

15

Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno, clorobenceno, etc.; ésteres alifáticos tales como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo, etc.; éteres tales como éter isopropílico, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, etc.; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, etc.; o un disolvente mezcla de ellos. Entre ellos son preferidos los alcoholes y el metanol es el más preferido.

20

En la reacción, el volumen de disolvente orgánico es, con relación a 1 parte en peso de compuesto (XXXV), usualmente de 1 a 1000 veces el volumen, preferentemente de 2 a 20 veces el volumen. La temperatura de reacción es usualmente de 0 a 150°C, preferentemente de 5 a 100°C, más preferentemente de 10 a 80°C. La presión de hidrógeno en la reacción varía usualmente de 5 a 150 kg/cm², preferentemente de 30 a 110 kg/cm². El tiempo de reacción usualmente es de 0,5 a 100 horas, preferentemente de 1 a 50

25 horas, más preferentemente de 5 a 25 horas.

30

En la reacción, se puede añadir opcionalmente un ácido de Lewis, ácido protónico o similares a la mezcla de reacción.

La reacción se puede llevar a cabo, después de añadir de antemano a la mezcla de reacción el compuesto ópticamente activo deseado entre los compuesto que se van a reducir, en una cantidad que usualmente varía, con relación a 1 parte en peso del compuesto (XXXV) de partida, de 1/200 a 1/5 veces el peso, preferentemente de 1/100 a 1/10 veces el peso.

35

La velocidad de conversión del compuesto (XXXV) al compuesto ópticamente activo deseado se puede determinar por el siguiente método.

40

A saber, un volumen apropiado de la mezcla de reacción tomado por muestreo después de la terminación de la reacción se somete a cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) usando una columna quiral apropiada conocida *per se* [por ejemplo, Chiralpak (fabricada por Daicel Chemical Industries Ltd.), ULTRON ES-OVM (SHINWA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)] de modo que se pueda

45 determinar las cantidades respectivas de los compuestos ópticamente activos deseados.

De la mezcla de reacción obtenida por la reacción anteriormente mencionada, se puede obtener derivados de amina ópticamente activa por métodos conocidos *per se* (por ejemplo, extracción con disolvente, transferencia de fase, cristalización, recristalización y cromatografía).

50

El compuesto (I) ópticamente activo se puede producir sometiendo a acilación el derivado de amina ópticamente activa obtenido de este modo. Las condiciones de reacción son sustancialmente las mismas que las de la producción del compuesto (I) a partir del compuesto (XXXVI) que se va a describir posteriormente.

55

El compuesto (XXXVI) con m=2 ó 3 se puede producir isomerizando el compuesto (XXXV) con un ácido, de la misma manera que en la producción del compuesto (XVI) a partir del compuesto (XV) mencionado aquí anteriormente. Los ejemplos preferidos del catalizador ácido que se va a usar, incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido

60

metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico, etc.; complejo de trifluoruro de boro-éter, etc.. El catalizador ácido se usa en una cantidad de aproximadamente 0,01 a 10 mol, preferentemente aproximadamente de 0,01 a 5,0 mol por mol de compuesto (XXXV). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; agua, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 12 horas, preferentemente de 10 minutos a 2 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -10 a 200°C, preferentemente de -10 a 100°C. El producto (XXXVI) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (XXXVI) con m=1 se puede producir tratando el compuesto (XXXII) con trimetilsililcianuro en presencia de un ácido de Lewis, tratando a continuación el intermedio resultante con un ácido para retirar su grupo trimetilsililoxy y a continuación reduciéndolo en su grupo ciano, de la misma manera que en la producción del compuesto (XVI) a partir del compuesto (X) mencionada aquí anteriormente. El ácido de Lewis incluye, por ejemplo, yoduro de cinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de cinc anhidro, cloruro de hierro anhidro, etc. El catalizador de ácido de Lewis se usa en una cantidad de aproximadamente 0,01 a 10 mol, preferentemente aproximadamente de 0,01 a 1,0 mol por mol de compuesto (XXXII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 12 horas, preferentemente de 30 minutos a 3 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -10 a 200°C, preferentemente de -10 a 100°C. El intermedio obtenido se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía. A continuación, el intermedio se trata con un ácido. Preferentemente, el ácido incluye, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico, etc.; complejo de trifluoruro de boro-éter. El ácido se usa en una cantidad de aproximadamente 1 a 100 mol, preferentemente aproximadamente de 1 a 10 mol por mol de compuesto (XXXII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 12 horas, preferentemente de 30 minutos a 5 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 200°C, preferentemente de 20 a 150°C. La reducción del grupo ciano en el intermedio resultante se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las de la producción del compuesto (XV) a partir del compuesto (XII). El producto (XXXVI) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (I) se puede producir también haciendo reaccionar el compuesto (XXXVI) con un ácido carboxílico o una sal o uno de sus derivados reactivos. El ácido carboxílico incluye, por ejemplo, compuestos de la fórmula $R^1\text{-COOH}$ (en la que R^1 es como se define anteriormente). Los derivados reactivos del ácido carboxílico incluyen, por ejemplo, haluros de ácido (por ejemplo, cloruros de ácido, bromuros de ácido, etc.), amidas de ácido (por ejemplo, amidas de ácido con pirazol, imidazol, benzotriazol, etc.), anhídridos de ácido (por ejemplo, anhídridos de ácido carboxílico alifático de C_{1-6} tales como anhídridos de ácido acético, anhídridos de ácido propiónico, anhídridos de ácido butírico, etc.), azidas de ácido, ésteres activos (por ejemplo, dietoxifosfatos, difenoxifosfatos, ésteres de p-nitrofenilo, ésteres de 2,4-dinitrofenilo, ésteres de cianometilo, ésteres de pentaclorofenilo, ésteres

con N-hidroxisuccinimida, ésteres con N-hidroxi-ftalimida, ésteres con 1-hidroxibenzotriazol, ésteres con 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol, ésteres con 1-hidroxí-1H-2-piridona, etc.), tioésteres activos (por ejemplo, tioésteres de 2-piridilo, tioésteres de 2-benzotiazolilo, etc.), etc.

En lugar de usar el derivado reactivo, el ácido carboxílico o una de sus sales se puede hacer reaccionar directamente con el compuesto (XXXVI) en presencia de un agente de condensación apropiado. El agente de condensación incluye, por ejemplo, carbodiimidas N,N'-di-substituidas tales como N,N'-díciclohexilcarbodiimida, hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), etc.; azolidas tales como N,N'-carbonildiimidazol, etc.; agentes deshidratantes tales como N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, oxiclouro de fósforo, alcoxiacetilenos, etc.; sales de 2-halogenopiridinio tales como yoduro de 2-clorometilpiridinio, yoduro de 2-fluoro-1-metilpiridinio, etc. Se cree que la reacción con el agente de condensación puede avanzar vía el derivado reactivo del ácido carboxílico usado. El ácido carboxílico de la fórmula $R^1\text{-COOH}$ (en la que R^1 es como se define anteriormente) o su derivado reactivo se usa generalmente a aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XXXVI). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles éteres, tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloreuro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; agua o una mezcla apropiada de estos disolventes. En el caso en el que se usa un haluro de ácido como derivado reactivo de un ácido carboxílico, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente desacidificante para retirar el haluro de hidrógeno desprendido en el sistema de reacción. El agente desacidificante incluye, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, etc.; aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc. Es deseable que tal agente desacidificante se añada previamente al sistema de reacción. El tiempo de reacción varía, dependiendo de los reactivos y los disolventes usados y es generalmente de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 4 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 100°C, preferentemente de 0 a 70°C.

El compuesto (I) se puede producir también tratando el compuesto (XXXV) con un ácido carboxílico de fórmula $R^1\text{-COOH}$ (en la que R^1 es como se define anteriormente), una sal o uno de sus derivados reactivos, agitándolos en condiciones ácidas durante 5 minutos a 3 horas, preferentemente de 10 minutos a 1 hora, de 0 a 100°C, preferentemente de 0 a 70°C, y añadiendo a continuación un agente desacidificante tal como el mencionado anteriormente al sistema de reacción para fabricar con ello el intermedio acilado resultante. El procedimiento puede ir acompañado por la isomerización del sistema de reacción para dar el compuesto (I). El ácido carboxílico o su derivado reactivo se usa generalmente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XXXV). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles éteres, tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloreuro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El producto (I) obtenido de este modo se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

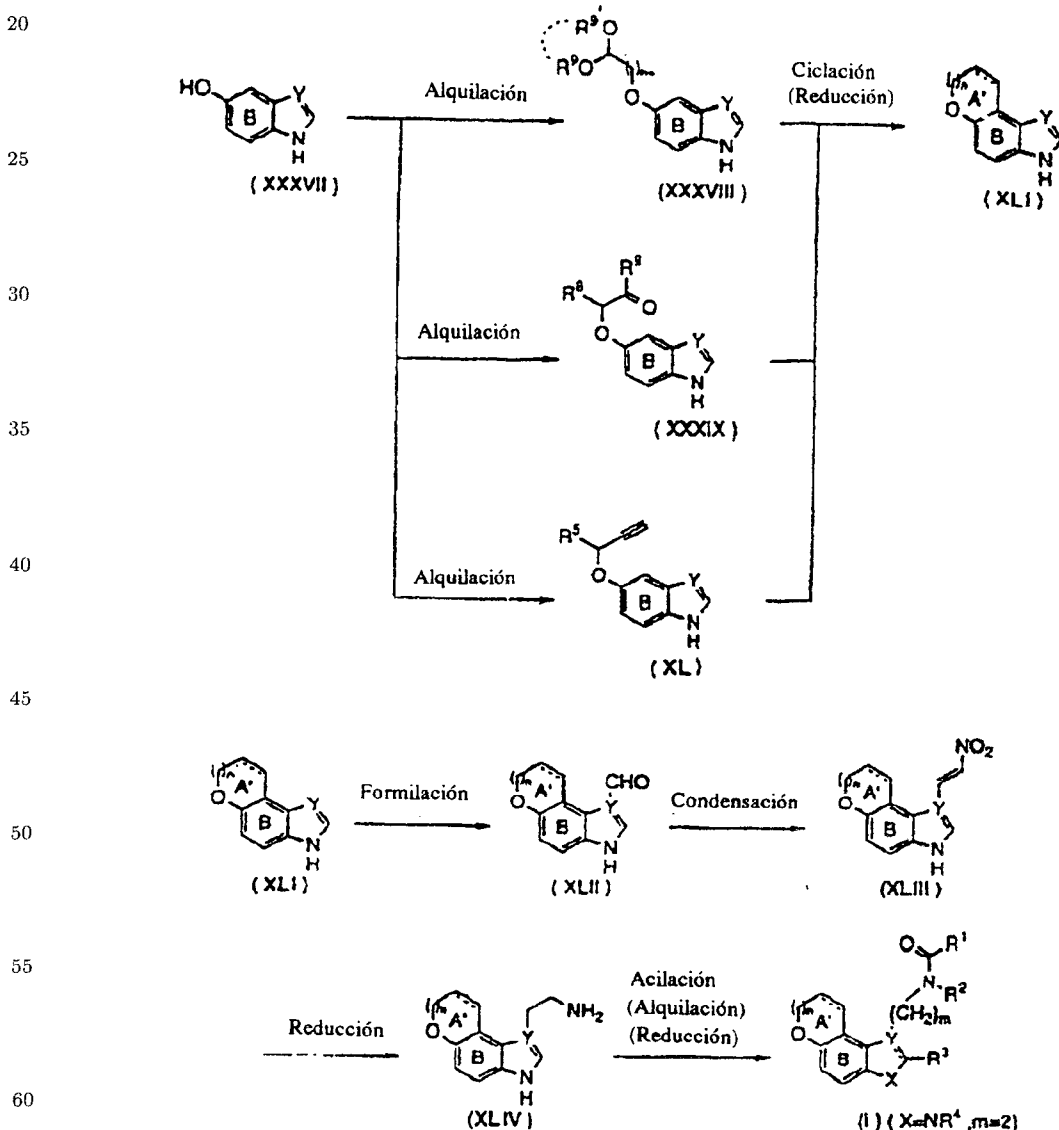
Para obtener el compuesto (I) en el que R^2 es un grupo alquilo, el compuesto acilado tal como se obtiene anteriormente se alquila con un correspondiente agente de alquilación (por ejemplo, haluros de alquilo, sulfonatos con alcoholes) en presencia de una base. El agente de alquilación se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (I) que se va a alquilar con él. La base incluye, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato 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 metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0

22
144

mol por mol de compuesto (I). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, cliclohexano, hexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 200°C, preferentemente de -10 a 50°C. El producto (I) se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

Para obtener el compuesto (I) en el que el resto del doble enlace ha sido reducido, el resto del doble enlace en el compuesto (I) se reduce catalíticamente en las mismas condiciones que las de la producción del compuesto (VII) a partir del compuesto (VIII).

Procedimiento de reacción 4



El compuesto (XXXVII) se puede producir por métodos conocidos *per se*, por ejemplo, los métodos descritos en J. Chem. Soc., p. 2.525 (1.952); *ibídem*, p. 1.165 (1.954); J. Org. Chem. Vol. 49, p. 4.833 (1.984); J. Heterocyclic Chem., Vol. 24, p. 941 (1.987); J. Med. Chem., Vol. 17, p. 747 (1.974); Helv. Chim. Acta, Vol. 48, p. 252 (1.965), o métodos análogos a ellos.

5 El compuesto (XXXVIII) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (XXXVII) con un correspondiente agente de alquilación (por ejemplo, haluros de alquilo, sulfonatos con alcoholes) en presencia de una base. El agente de alquilación se usa en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 0,8 a 2,0 mol por mol de compuesto (XXXVII) que se va a alquilar con él. La base incluye, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato 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 metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XXXVII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, 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, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetoniitrilo, propioniitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 a 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C. El producto (XXXVIII) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, 10 15 20 25 30 recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (XXXIX) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (XXXVII) con una correspondiente α -haloacetona en presencia de una base. La α -haloacetona se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 10,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 5,0 mol por mol de compuesto (XXXVII). La base incluye, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato 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 metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XXXVII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc.; cetonas tales como acetona, metiletilcetona, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetoniitrilo, propioniitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 a 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C. El producto (XXXIX) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en forma de un producto en bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía. 35 40 45 50 55

El compuesto (XL) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (XXXVII) con un correspondiente agente de alquilación (por ejemplo, acetileno substituido-haluros de alquilo, sulfonatos con alcoholes acetilénicos substituidos, etc.) en presencia de una base. El agente de alquilación se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 20,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 10,0 mol por mol de compuesto (XXXVII). La base incluye, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido 60

de sodio, hidróxido de potasio, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato 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.;
5 hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XXXVII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para la reacción. Aunque,
10 como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc.; cetonas tales como acetona, metiletilcetona, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclo-
15 ruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 a 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C. El producto (XL) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en forma de un producto en bruto.
20 Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

En la alquilación anteriormente mencionada, si la alquilación no se dirige selectivamente hacia el grupo hidroxilo del compuesto, el grupo amino del compuesto deberá ser protegido y desprotegido, si
25 es necesario. La protección y la desprotección del grupo amino se puede llevar a cabo según métodos conocidos convencionales. Por ejemplo, referida a ellos es la descripción en el capítulo "Protection for the Amino Group" en "Protecting Groups in Organic Synthesis" por T. W. Green (2ª Ed., 1991).

El compuesto (XLI) se puede producir por ciclación conocida *per se* del compuesto (XXXVIII), (XXXIX) o (XL). La ciclación se puede llevar a cabo, por ejemplo, por un método por calentamiento,
30 un método usando una sustancia ácida, un método usando una sustancia básica, o métodos análogos a ellos.

La ciclación con calentamiento se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera
35 con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles hidrocarburos de alto punto de ebullición tales como 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, bromobenceno, etc.; éteres de alto punto de ebullición tales como éter difenílico, dietilenglicol-dimetil-éter, etc.; N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 24 horas, preferentemente de 10 minutos a 10 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 100 a
40 300°C, preferentemente de 100 a 250°C.

En el caso en el que la ciclación se lleva a cabo usando una sustancia ácida, la sustancia ácida incluye, por ejemplo, oxiclورو de fósforo, pentaclورو de fósforo, pentóxido de fósforo, trióxido de fósforo, cloruro de tionilo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido polifosfórico, ácido p-toluenosulfónico, etc. La
45 sustancia ácida se usa en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 100 mol, preferentemente aproximadamente de 5,0 a 20 mol por mol de compuesto (XXXVIII), (XXXIX) o (XL). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, etc.; hidrocarburos saturados
50 tales como ciclohexano, hexano, etc.; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclo-ruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; anhídridos de ácido tales como anhídrido acético, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; agua, o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 12 horas, preferentemente
55 de 30 minutos a 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C.

En el caso en el que la ciclación se lleva a cabo usando una sustancia básica, la sustancia básica incluye, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio,
60 hidrogenocarbonato de sodio, etc. La sustancia básica se usa en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 100 mol, preferentemente aproximadamente de 5,0 a 20 mol por mol de compuesto (XXXVIII), (XXXIX) o (XL). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o en presencia de un

disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; cetonas tales como acetona, metiletilcetona, etc.; agua, o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 12 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas.

5 La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C.

El resto del doble enlace en el anillo nuevamente formado por la ciclación anterior se puede reducir opcionalmente de la misma manera que en la producción del compuesto (VII) a partir del compuesto (VIII).

10 El producto (XLI) obtenido por la ciclación se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

15 El compuesto (XLII) se puede producir a partir del compuesto (XLI) según métodos conocidos *per se*, por ejemplo, los métodos descritos en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 25, Part 3 (W. J. Houlihan, ed., John Wiley and Sons, Inc., New York), p. 361 (1.979); J. Chem. Soc., p. 3.842 (1.954); Tetrahedron, Vol. 36, p. 2.505 (1.980); Monatsh. Chem., Vol. 117, p. 375 (1.986), o métodos análogos a ellos.

20 El compuesto (XLIII) se puede producir a partir del compuesto (XLII) y nitrometano por condensación aldólica en presencia de una base. Este se obtiene como único isómero configuracional de la forma E o la forma Z o como una mezcla de tales isómeros E y Z. El nitrometano se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 100 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 50 mol por mol de compuesto (XLII). La base incluye, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, etc.; aminas primarias tales como metilamina, propilamina, butilamina, bencilamina, anilina, etc.; acetato de amonio, alúmina, etc. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 0,01 a 5,0 mol, preferentemente de 0,1 a 1,0 mol por mol de compuesto (XLII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para ella. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles 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.; agua, o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 72 horas, preferentemente de 30 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 200°C, preferentemente de -10 a 150°C. El producto (XLIII) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en forma de un producto 35 bruto. Si se desea, sin embargo, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

40 El compuesto (XLIV) se puede producir reduciendo el compuesto (XLIII). El agente de reducción utilizable para esto incluye, por ejemplo, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, etc.; hidruros metálicos complejos tales como hidruro de aluminio y litio, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro-cianuro de sodio. Como catalizador de hidrogenación, por ejemplo, son utilizables níquel Raney, óxido de platino, platino sobre carbón activado, paladio sobre carbón activado, paladio sobre sulfato de bario, níquel, cobre-óxido de cromo, rodio, cobalto, rutenio, etc. Se puede añadir al sistema de reacción aditivos (promotores) que mejoran la actividad de un catalizador usado. Los aditivos ácidos ventajosamente utilizables para este propósito incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, etc., ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico, etc. También son utilizables ventajosamente aditivos básicos e incluyen, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.. Con respecto a la cantidad del agente reductor que se va a usar, el hidruro metálico se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 10 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 3,0 mol por mol de compuesto (XLIII), y el hidruro metálico complejo se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 10 mol, preferentemente de 1,0 a 3,0 mol por mol de compuesto (XLIII). Para la hidrogenación, se usa un catalizador tal como níquel Raney o cobalto Raney en una cantidad de aproximadamente 10 a 1000 % en peso, preferentemente aproximadamente de 100 a 300 % en peso con relación al compuesto (XLIII). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para ella. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, etc.; amidas tales como

N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción varía, dependiendo de la actividad del catalizador o del agente de reducción y de su cantidad usada, y es generalmente de 1 hora a 100 horas, preferentemente de 1 hora a 50 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 120°C, preferentemente de 20 a 80°C. En el caso en el que se use un catalizador de níquel Raney o similar, la presión de hidrógeno será generalmente de 101,325 a 10.132,5 kPa. El producto (XLIV) se puede usar en la siguiente etapa de reacción, mientras está en la mezcla de reacción o en forma de un producto en bruto. Si se desea, se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (XLIV) se puede producir también según métodos conocidos *per se*, por ejemplo, los métodos descritos en J. Med. Chem., Vol. 35, p. 3.625 (1.992); Tetrahedron, Vol. 48, p. 1.039 (1.992), o métodos análogos a ellos.

El compuesto (I) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (XLIV) con un ácido carboxílico o una de sus sales o uno de sus derivados reactivos. El ácido carboxílico incluye, por ejemplo, compuestos de la fórmula $R^1\text{-COOH}$ (en la que R^1 es como se define anteriormente). El derivado reactivo del ácido carboxílico incluye, por ejemplo, haluros de ácido (por ejemplo, cloruros de ácido, bromuros de ácido, etc.), amidas de ácido (por ejemplo, amidas de ácido con pirazol, imidazol, benzotriazol, etc.), anhídridos de ácido (por ejemplo, anhídridos de ácido carboxílico alifático de C_{1-6} tales como anhídridos de ácido acético, anhídridos de ácido propiónico, anhídridos de ácido butírico, etc.), azidas de ácido, ésteres activos (por ejemplo, dietoxifosfatos, difenoxifosfatos, ésteres de p-nitrofenilo, ésteres de 2,4-dinitrofenilo, ésteres de cianometilo, ésteres de pentaclorofenilo, ésteres con N-hidroxisuccinimida, ésteres con N-hidroxiftalimida, ésteres con 1-hidroxibenzotriazol, ésteres con 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol, ésteres con 1-hidroxi-1H-2-piridona, etc.), tioésteres activos (por ejemplo, tioésteres de 2-piridilo, tioésteres de 2-benzotiazolilo, etc.), etc.

En lugar de usar el derivado reactivo, el ácido carboxílico o su sal se puede hacer reaccionar directamente con el compuesto (XLIV) en presencia de un agente de condensación apropiado. El agente de condensación incluye, por ejemplo, carbodiimidas N,N'-di-substituidas tales como N,N'-díciclohexilcarbodiimida, hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), etc.; azolidas tales como N,N'-carbonildimidazol, etc.; agentes deshidratantes tales como N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, oxicleuro de fósforo, alcoxiacetilenos, etc.; sales de 2-halogenopiridinio tales como yoduro de 2-clorometilpiridinio, yoduro de 2-fluoro-1-metilpiridinio, etc. Se cree que la reacción con el agente de condensación puede avanzar vía el derivado reactivo del ácido carboxílico usado. El ácido carboxílico de la fórmula $R^1\text{-COOH}$ (en la que R^1 es como se define anteriormente) o su derivado reactivo se usa generalmente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (XLIV). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; agua, o una mezcla apropiada de estos disolventes. En el caso de que se usen haluros de ácido como el derivado reactivo de ácido carboxílico, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente desacidificante para retirar el haluro de hidrógeno desprendido del sistema de reacción. El agente desacidificante incluye, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato 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. Es deseable que tal agente desacidificante se añada previamente al sistema de reacción. El tiempo de reacción varía, dependiendo de los reactivos y los disolventes usados, y es generalmente de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 4 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 100°C, preferentemente de 0 a 70°C.

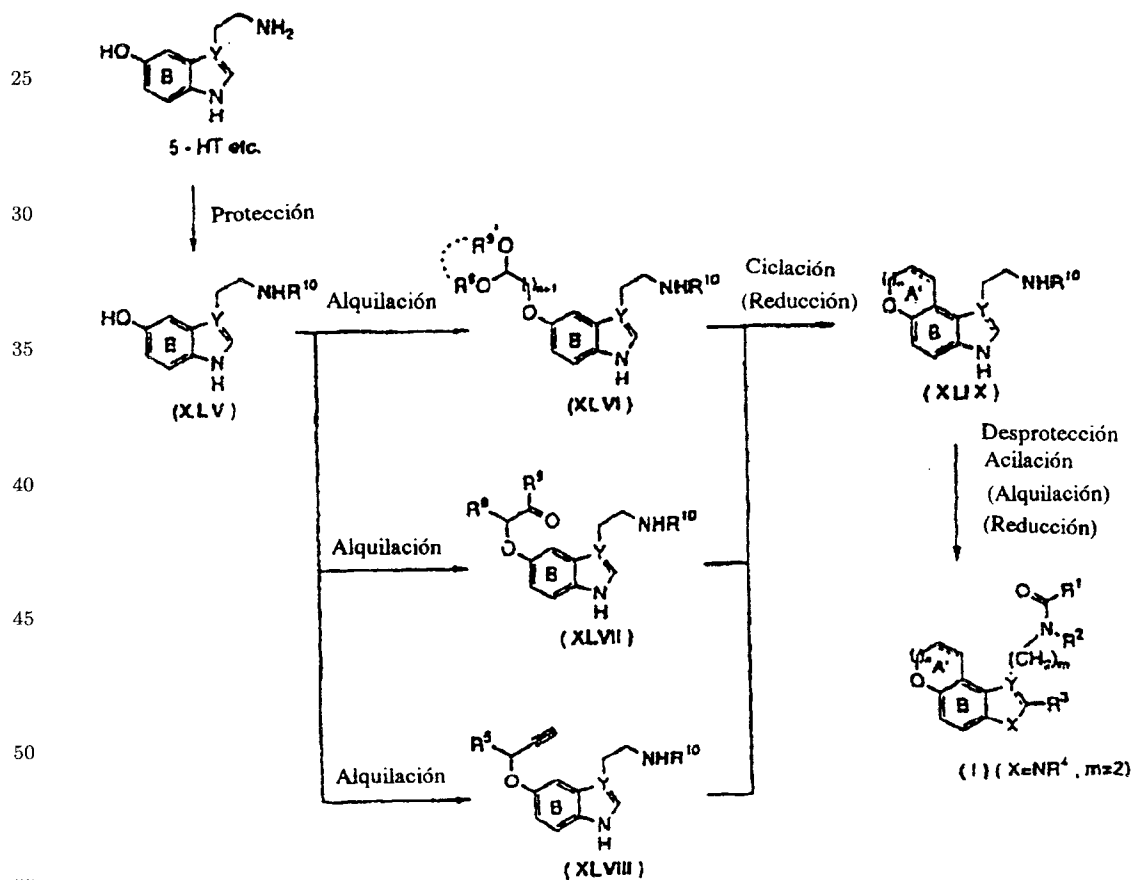
Para obtener el compuesto (I) en el que R^2 es un grupo alquilo, el compuesto acilado como se obtiene anteriormente se alquila con un correspondiente agente de alquilación (por ejemplo, haluros de alquilo, sulfonatos con alcoholes) en presencia de una base. El agente de alquilación se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (I) que se va a alquilar con él. La base incluye, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, etc.; aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, etc.; aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-

149

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 metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 5,0 mol, preferentemente aproximadamente de 1,0 a 2,0 mol por mol de compuesto (I). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance en él, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, 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, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 200°C, preferentemente de -10 a 150°C. El producto (I) se puede aislar de la mezcla de reacción por métodos ordinarios, y se puede purificar fácilmente por medios de separación, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (I) en el que el resto del doble enlace se ha reducido se puede producir de la misma manera que en la producción del compuesto (VII) a partir del compuesto (VIII).

Procedimiento de reacción 5



El compuesto (XLV) se puede producir, por ejemplo, protegiendo el grupo amino primario de 5-hidroxitriptamina (5-HT). R¹⁰ representa un grupo protector y el "grupo protector" incluye los "grupos protectores de amino" mencionados aquí posteriormente. La protección del grupo amino se puede llevar a cabo según métodos conocidos *per se*. Por ejemplo, referido a eso es la descripción en el capítulo "Protection for the Amino group" en "Protecting Groups in Organic Synthesis" por T. W. Green (2^a Ed., 1991).

El compuesto (XLVI) se puede producir a partir del compuesto (XLV) de la misma manera que en la producción del compuesto (XXXVIII) a partir del compuesto (XXXVII).

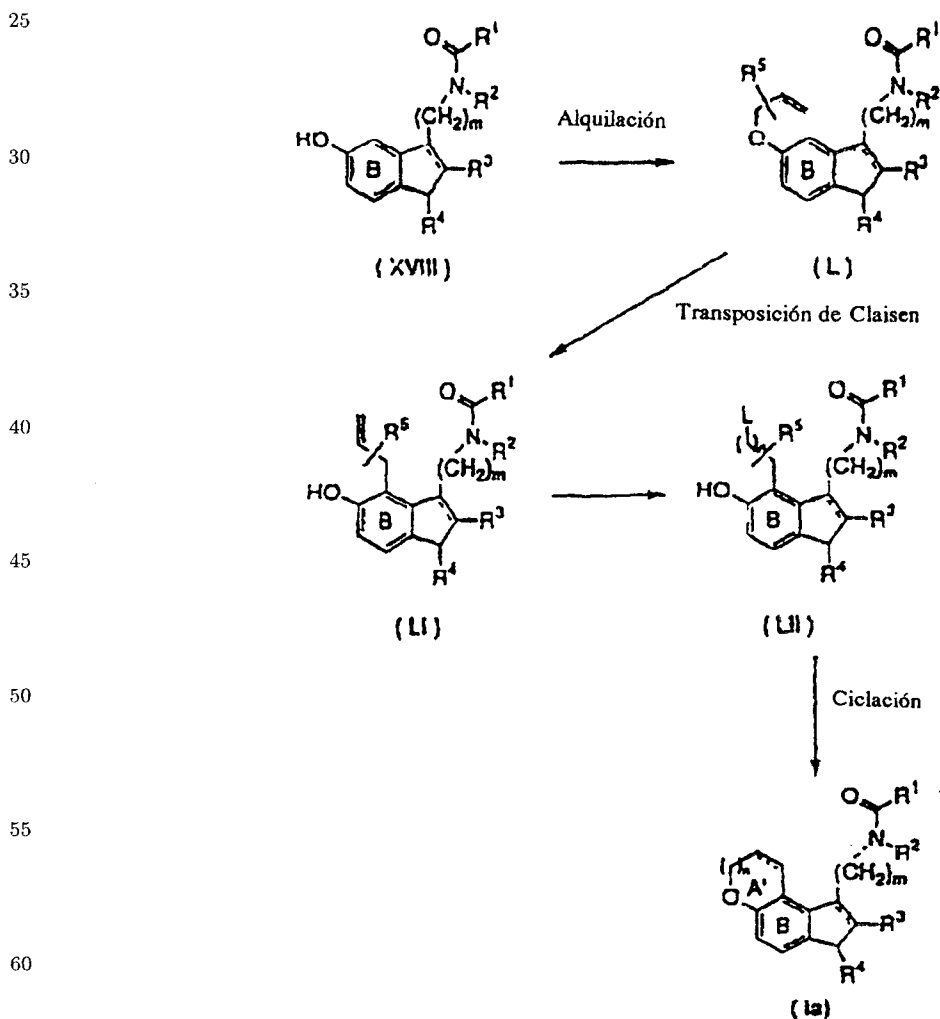
El compuesto (XLVII) se puede producir a partir del compuesto (XLV) de la misma manera que en la producción del compuesto (XXXIX) a partir del compuesto (XXXVII).

El compuesto (XLVIII) se puede producir a partir del compuesto (XLV) de la misma manera que en la producción del compuesto (XL) a partir del compuesto (XXXVII).

El compuesto (XLIX) se puede producir a partir del compuesto (XLVI), (XLVII) o (XLVIII) de la misma manera que en la producción del compuesto (XLI) a partir del compuesto (XXXVIII), (XXXIX) o (XL). También se puede producir por métodos conocidos *per se*, por ejemplo, los métodos descritos en Tetrahedron Lett., Vol. 36, p. 7.019 (1.995) o métodos análogos a ellos. El compuesto (XLIX) en el que se ha reducido el resto del doble enlace se puede producir de la misma manera que en la producción del compuesto (VII) a partir del compuesto (VIII).

El compuesto (I) se puede producir desprotegiendo el grupo amino protegido en la cadena lateral en el compuesto (XLIX) seguido del procesamiento del compuesto resultante de la misma manera que en la producción del compuesto (I) a partir del compuesto (XLIV). La desprotección del grupo amino se puede llevar a cabo por métodos conocidos *per se*. Por ejemplo, referida a ellos es la descripción en el capítulo "Protection for the Amino Group" en "Protecting Groups in Organic Synthesis" por T. W. Green (2^a Ed., 1991).

Procedimiento de reacción 6



79
157

El compuesto (L) se puede producir dejando reaccionar el compuesto (XVIII) con un correspondiente agente de alquilación (por ejemplo, haluro de alquilo substituido o éster de ácido sulfónico de alcohol alílico substituido) en presencia de una base. Con relación a 1 mol de compuesto (XVIII), se usa alrededor de 1,0 a 20,0 mol, preferentemente alrededor de 1,0 a 10,0 mol de agente de alquilación. Los ejemplos de la base incluyen sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, etc.; bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido 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.; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. Con relación a 1 mol de compuesto (XVIII), se usa alrededor de 1,0 a 5,0 mol, preferentemente alrededor de 1,0 a 2,0 mol de la base. Es ventajoso llevar a cabo la reacción en un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que no impida el avance de la reacción. Los ejemplos preferibles de disolvente incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, 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, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; y una mezcla apropiada de estos disolventes. El tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de una hora a 24 horas. La temperatura de reacción es usualmente de -20 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C. Aunque el producto (L) se puede usar para la subsecuente reacción en el estado de mezcla de reacción o como un producto en bruto, se puede aislar de la mezcla de reacción por un método convencional, y se puede purificar fácilmente por medios de, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (LI) se puede producir sometiendo el compuesto (L) a la reacción de transposición de Claisen. La reacción de transposición de Claisen se puede llevar a cabo por un método conocido *per se* descrito, por ejemplo, en "Shin Jikken Kagaku Koza Vol. 14- Syntheses and Reactions of Organic Compounds (I), 3.2 Phenol, p. 559 (compilado por The Chemical Society of Japan), Organic Reactions, Vol. 2, pp. 1-48, Vol. 22, pp. 1-252, o métodos análogos a ellos. Para exponer concretamente, la reacción de transposición de Claisen prosigue calentando el compuesto (LI) en ausencia o presencia de un disolvente. Como disolvente, se hace uso de disolventes que tienen altos puntos de ebullición, tales como N,N-dimetilanilina, éter difenílico, 1,2,3,4-tetrametilbenceno, etc. El tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de una hora a 24 horas. La temperatura de reacción es usualmente de 150 a 250°C, preferentemente de 180 a 220°C. Aunque el producto (LI) se puede usar para la subsecuente reacción en el estado de mezcla de reacción o como producto en bruto, se puede aislar de la mezcla de reacción por un método convencional y se puede purificar fácilmente por medios de, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (LII) se puede producir excindiendo oxidativamente el doble enlace del compuesto (LI), seguido de someter el compuesto a reducción. El grupo saliente representado por L en el compuesto (LII) es preferentemente un hidroxilo, átomos de halógeno, alquilsulfonato, arilsulfonato. La escisión oxidativa se puede llevar a cabo por un método conocido *per se* usando, por ejemplo, permanganato, permanganatoperyodato, ácido crómico, complejo tetraacetato de plomo-N₃, ozono, tetróxido de osmio-peróxido de hidrógeno, tetróxido de osmio-ácido peryódico, tetróxido de rutenio, compuesto de yodosilo, oxígeno, peróxido de hidrógeno o peróxido orgánico, perácido orgánico, nitrobenzénico y oxidación anódica, un método descrito, por ejemplo, en Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 15 - Oxidation and Reduction- (compilado por The Chemical Society of Japan), o métodos análogos a ellos. En el caso de la oxidación con ozono, por ejemplo, aunque se puede usar cualquier disolvente con tal de que no impida el avance de la reacción, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dietoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc.; ésteres tales como acetato de etilo, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; cetonas tales como acetona, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; o una mezcla de ellos. El tiempo de reacción, dependiendo de la capacidad del generador de ozono, es usualmente de 5 minutos a 48 horas, preferentemente de 5 minutos a 12 horas. La temperatura de reacción es usualmente de -100 a 0°C, preferentemente de -75 a -20°C. Como agente de reducción que se va a emplear en la subsecuente reducción, se hace uso, por ejemplo, de hidruros metálicos tales como hidruro de aluminio e hidruro de

diisobutilaluminio y compuestos de hidruros metálicos complejos tales como hidruro de aluminio y litio y borohidruro de sodio. La cantidad del agente de reducción que se va a usar, en el caso de un hidruro metálico, por ejemplo, es de alrededor de 1,0 a 20 mol, preferentemente de alrededor de 1,0 a 10 mol, con relación a 1 mol de compuesto (LI), y en el caso de un compuesto de hidruro metálico complejo, es de alrededor de 1,0 a 20 mol, preferentemente de alrededor de 1,0 a 10 mol, con relación a 1 mol de compuesto (LI). El uso de un disolvente inerte para la reacción es ventajoso para llevar a cabo esta reacción. Como tal disolvente, aunque se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, etc.; o una mezcla de ellos como disolvente. Aunque el tiempo de reacción varía con la actividad y cantidad del reactivo entonces empleado, es usualmente de 5 minutos a 100 horas, preferentemente de 5 minutos a 50 horas. La temperatura de reacción es usualmente de -78 a 120°C, preferentemente de -78 a 50°C. Aunque el compuesto (LII) se puede usar en la subsecuente reacción tal como está o como un producto en bruto, se puede aislar de la mezcla de reacción por un método convencional, y se puede purificar fácilmente por medios de recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (Ia) se puede producir sometiendo el compuesto (LII) (en el que L es hidroxilo), después de convertirlo en un compuesto de sulfonato o un halogenato, a una reacción de cierre del anillo.

El compuesto de sulfonato se puede producir permitiendo al compuesto (LII) reaccionar con un correspondiente compuesto de cloruro de sulfonilo (por ejemplo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de toluenosulfonilo, y cloruro de alquil de C₁₋₄-sulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo), en presencia de una base. Con relación a 1 mol de compuesto (LII), se emplea alrededor de 1,0 a 50,0 mol, preferentemente alrededor de 1,0 a 20,0 mol, de un compuesto de cloruro de sulfonilo. Los ejemplos de la base incluyen sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, etc.; aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, etc.; aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, etc.; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; y alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. Con relación a 1 mol de compuesto (LII), la base se usa en una cantidad alrededor de 1,0 a 10,0 mol, preferentemente alrededor de 1,0 a 3,0 mol. Es ventajoso para llevar a cabo esta reacción el uso de un disolvente inerte para la reacción. Aunque, como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que avance la reacción, son preferibles éteres tales como éter dietílico, 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, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; o una mezcla de ellos. El tiempo de reacción es usualmente de 10 minutos a 6 horas, preferentemente de 10 minutos a 2 horas. La temperatura de reacción es usualmente de -78 a 150°C, preferentemente de -30 a 30°C. Aunque el compuesto de sulfonato obtenido de este modo se puede usar para la subsecuente reacción en el estado de mezcla de reacción o como un producto en bruto, se puede aislar de la mezcla de reacción por un método convencional y se puede purificar fácilmente por medios de, recristalización, destilación y cromatografía.

El halogenato se puede producir dejando reaccionar el compuesto (LII) con un agente de halogenación. Los ejemplos del agente de halogenación incluyen fosfohalogenuro tal como tricloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo y tribromuro de fósforo, halógeno, y cloruro de tionilo. Con relación a 1 mol de compuesto (LII), se usa alrededor de 1,0 a 100 mol, preferentemente alrededor de 1,0 a 10 mol de un agente de halogenación. Es ventajoso llevar a cabo esta reacción en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente inerte. Como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que la reacción avance, son preferibles éteres tales como éter dietílico, 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, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; o una mezcla de ellos. El tiempo de reacción varía usualmente de 10 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 12 horas. La temperatura de reacción varía usualmente de 0 a 200°C, preferentemente de 10 a 100°C. Aunque el halogenuro obtenido de este modo se puede usar para la reacción subsecuente en el estado de la mezcla de reacción o en forma de un producto en bruto, se puede aislar de la mezcla de reacción por un método convencional,

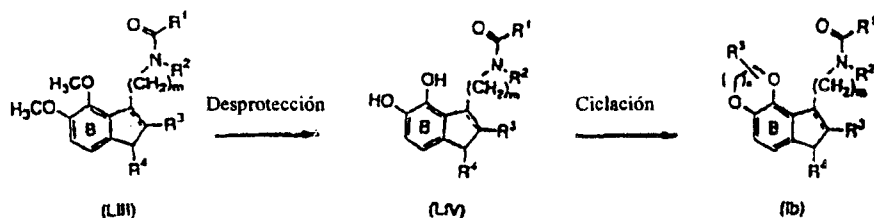
que se puede aislar fácilmente por medios de, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (Ia) se produce sometiendo el compuesto de sulfonato o halogenuro obtenido de este modo a una reacción de cierre del anillo en presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato 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 metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; y alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. Con relación a 1 mol de compuesto de sulfonato o de halogenuro, se usa alrededor de 1,0 a 50 mol, preferentemente alrededor de 1,0 a 10 mol de la base. Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Como disolvente, aunque se puede usar uno cualquiera con tal de que no impida el avance de la reacción, los ejemplos preferibles incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, 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, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; ésteres tales como acetato de etilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; agua, o una mezcla de ellos. El tiempo de reacción es usualmente de 10 minutos a 6 horas, preferentemente de 10 minutos a 2 horas. La temperatura de reacción es usualmente de 0 a 250°C, preferentemente de 10 a 120°C. El producto (Ia) se puede aislar de la mezcla de reacción por un método convencional y se puede purificar fácilmente por medios de, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

Procedimiento de reacción 7

30

35



40

El compuesto (LIII) se puede producir por un método conocido *per se*, por ejemplo, los métodos descritos en J. Chem. Soc. p. 548 (1.927), Tetrahedron, Vol. 25, p. 5.475 (1.969), Vol. 34, p. 1.435 (1.978), Vol. 39, p. 2.803 (1.983), y Can. J. Chem. Vol. 57, p. 1.598 (1.979), o según métodos análogos a ellos.

45

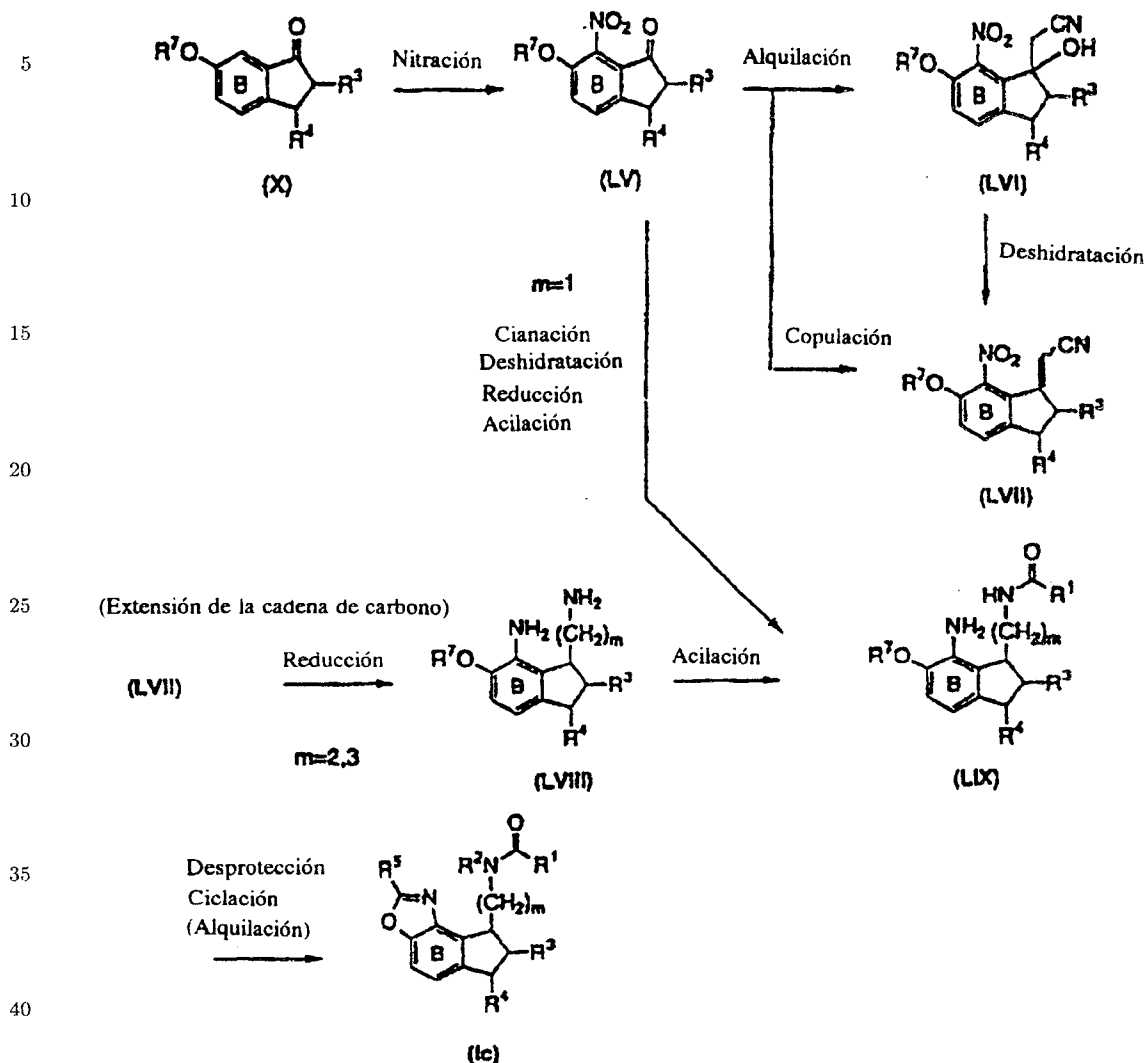
El compuesto (LIV) se puede producir desprotegiendo el grupo hidroxil protegido de la misma manera que en la producción del compuesto (XVIII) a partir del compuesto (XVII). Esta desprotección se lleva a cabo por procedimientos generalmente conocidos. Por ejemplo, referida a ellos es la descripción en el capítulo "Protection for Phenols and Catechols" en "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. W. Green (2ª Ed., 1991).

50

El producto (Ib) se produce llevando a cabo la reacción de formación del anillo en la parte del diol del compuesto (LIV). Este procedimiento se lleva a cabo según etapas generalmente conocidas, por ejemplo, métodos descritos en el capítulo "Protection for 1,2- and 1,3-diols" en "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. W. Green (2ª Ed. 1.991), Synthesis p. 839 (1.986), Tetrahedron Letters, Vol. 32, p. 2.461 (1.991), Vol. 33, p. 4.165 (1.992). J. Heterocyclic Chem. Vol. 26, p. 193 (1.988) o métodos análogos a ellos.

60

Procedimiento de reacción 8



El compuesto (LV) se produce sometiendo el compuesto (X) a nitración. Por ejemplo, la nitración se puede llevar a cabo según "Shin Jikken Kagaku Koza" Vol. 14, -Synthesis and Reaction of Organic Compounds (III), capítulo de "7 N-containing compounds" (compilado por The Chemical Society of Japan). Para afirmar concretamente, se emplea (1) la síntesis usando ácidos mezclados de ácido nítrico y ácido sulfúrico, (2) la síntesis usando nitrato de acetilo, (3) la síntesis usando ácido nítrico, (4) la síntesis usando trifluorometanosulfonato de nitronio y (5) la síntesis usando nitrato tal como nitrato de sodio o nitrato de potasio con un ácido mineral, y entre ellas, se emplea generalmente la nitración usando nitrato y ácido mineral. En este caso, con relación a 1 mol de compuesto (X), se usa alrededor de 0,8 a 3,0 mol, preferentemente alrededor de 1,0 a 2,0 mol de nitrato. Como ácido mineral se usa ácido sulfúrico en general en una cantidad de 10 a 2000% en peso de compuesto (X). Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Como disolvente, aunque se puede usar uno cualquiera con tal de que no impida el avance de la reacción, usualmente se usa también como disolvente un ácido mineral empleado como catalizador. El tiempo de reacción varía usualmente de 5 minutos a 10 horas, preferentemente de 10 minutos a 3 horas. La temperatura de reacción varía usualmente de -20 a 120°C, preferentemente de -10 a 20°C. El producto (LV) se puede aislar de la mezcla de reacción por un método convencional, y se puede purificar por medio de, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (LVII) se puede producir de la misma manera que en el método anteriormente mencio-

nado para producir el compuesto (XII) a partir del compuesto (X), permitiendo al carbanión producido procesando acetonitrilo con una base reaccionar con el compuesto (LV) para dar el compuesto (LVI), seguido de someter el compuesto (LVI) a deshidratación. El compuesto (LVII) se obtiene como isómero de coordinación E o Z individualmente o como una mezcla de compuestos E y Z. Con relación a 1 mol de compuesto (LV), se emplea alrededor de 1,0 a 3,0 mol, preferentemente alrededor de 1,0 a 3,0 mol de acetonitrilo. Los ejemplos de bases incluyen hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; y alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, etc. La cantidad de estas bases que se va a emplear varía desde alrededor de 1,0 a 5,0 mol, preferentemente desde alrededor de 1,0 a 1,5 mol, con relación a 1 mol del compuesto (LV). Es ventajoso que esta reacción se lleve a cabo usando un disolvente inerte para la reacción. Como disolvente, aunque se puede usar uno cualquiera con tal de que no impida el avance de la reacción, se hace uso preferentemente de alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, 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, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; o una mezcla de ellos. El tiempo de reacción varía usualmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 30 minutos a 5 horas. La temperatura de reacción varía usualmente de -78 a 100°C, preferentemente de -78 a 50°C. Aunque el producto se puede usar para la reacción subsecuente en el estado de mezcla de reacción o en forma de producto en bruto, se puede aislar de la mezcla de reacción por un método convencional, que se puede purificar fácilmente por medio de, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

Los ejemplos del catalizador que se va a usar para la deshidratación incluyen un catalizador ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, hidrogenosulfato de potasio, ácido oxálico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico y un complejo de trifluoruro de boro-éter; y un catalizador básico tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y adicionalmente, se puede hacer uso opcionalmente de un agente deshidratante tal como N,N-ciclohexilcarbodiimida; alúmina, dióxido de sodio, oxiclорuro de fósforo, cloruro de tionilo y cloruro de metanosulfonilo. Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o usando un disolvente inerte para la reacción. Como disolvente, aunque se puede usar uno cualquiera con tal de que no impida el avance de la reacción, los ejemplos preferibles de los disolventes incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; o una mezcla de ellos. El tiempo de reacción varía usualmente de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 5 horas. La temperatura de reacción varía usualmente de 0 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C.

El compuesto (LVII) se puede producir, de la misma manera que en el método anteriormente mencionado para producir el compuesto (XII) a partir del compuesto (X), permitiendo al carbanión fosfonato, producido procesando diéster de ácido alquilsulfónico con una base, reaccionar con el compuesto (LV) para dar el estereoisómero E o Z individualmente o como una mezcla de los compuestos E y Z. Como diéster de ácido alquilsulfónico se hace uso de, por ejemplo, dietil-cianometil-fosfonato. Con relación a 1 mol de compuesto (LV), se emplea alrededor de 1,0 a 3,0 mol, preferentemente alrededor de 1,0 a 1,5 mol de diéster de ácido alquilsulfónico. Los ejemplos de bases incluyen hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; y alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. La cantidad de estas bases que se van a emplear varía desde alrededor de 1,0 a 5,0 mol, preferentemente desde alrededor de 1,0 a 1,5 mol, con relación a 1 mol de compuesto (LV). Es ventajoso que esta reacción se lleve a cabo usando un disolvente inerte para la reacción. Como disolvente, aunque se puede usar uno cualquiera con tal de que no impida el avance de la reacción, se hace uso preferentemente de alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; o una mezcla de ellos. El tiempo de reacción varía usualmente de 1 hora a 50 horas, preferentemente de 1 hora a 10 horas. La temperatura de reacción varía usualmente de -78 a 200°C, preferentemente de 0 a 150°C. Aunque el producto se puede usar para la subsecuente reacción en el estado de mezcla de reacción o en forma de producto en bruto, se puede aislar de la mezcla de reacción por un método convencional, que se puede purificar por medio de, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El alargamiento de la cadena de carbono en la cadena lateral del compuesto (LVIII) se lleva a cabo según una reacción conocida para el alargamiento de la cadena de carbono. Por ejemplo, el grupo ciano

se somete a hidrólisis en condiciones alcalinas o ácidas para convertirlo en grupo carboxilo, o después de llevar el grupo carboxilo a éster, lo resultante se somete a reducción para dar un alcohol, seguido de halogenación y cianación.

5 El compuesto (LVIII) se produce a partir del compuesto (LVII), en combinación de la misma manera que en la anteriormente mencionada reducción del grupo nitro del compuesto (LXII) y la hidrogenación catalítica usando níquel Raney. Como agente de reducción se hace uso de, por ejemplo, hidruros metálicos tales como hidruro de aluminio e hidruro de diisobutilaluminio; compuestos de hidruro metálico complejo tales como hidruro de aluminio y litio y borohidruro de sodio; o, como catalizador de hidrogenación, se hace uso de catalizadores tales como níquel Raney y cobalto Raney; o se puede utilizar una combinación apropiada de ellos. La cantidad de agente de reducción, en el caso de usar un hidruro metálico, por ejemplo, varía desde alrededor de 1,0 a 10 mol, preferentemente desde alrededor de 1,0 a 3,0 mol, con relación a 1 mol de compuesto (LVII), y en el caso de usar compuestos de hidruro metálico complejo su cantidad varía, con relación a 1 mol de compuesto (LVII), desde alrededor de 1,0 a 10 mol, preferentemente desde alrededor de 1,0 a 3,0 mol, y en el caso de hidrogenación, la cantidad de catalizador, por ejemplo, níquel Raney o cobalto Raney, varía desde alrededor de 10 a 1000 % en peso, preferentemente desde alrededor de 80 a 300 % en peso, con relación al compuesto (LVII). Es ventajoso llevar a cabo esta reacción usando un disolvente inerte para la reacción. Como disolvente, aunque se puede usar uno cualquiera con tal de que no impida el avance de la reacción, los ejemplos preferibles incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, etc.; y una mezcla de estos disolventes. En el caso de usar un catalizador de níquel Raney o cobalto Raney, se pueden añadir adicionalmente aminas tales como amoníaco opcionalmente para suprimir reacciones secundarias no deseables. Aunque el tiempo de reacción varía con la actividad y cantidad del reactivo entonces empleado, varía usualmente de una hora a 100 horas, preferentemente de una hora a 50 horas. La temperatura de reacción varía usualmente de 0 a 120°C, preferentemente de 20 a 80°C. En el caso que usa un catalizador tal como níquel Raney o cobalto Raney, la presión de hidrógeno varía usualmente de 101,325 a 10.132,5 kPa. Aunque el producto (LVIII) se puede usar para la subsecuente reacción en el estado de mezcla de reacción o en forma de producto en bruto, se puede aislar de la mezcla de reacción por un método convencional y se puede purificar fácilmente por medios de, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (LIX) con $m=1$ se puede producir sustancialmente de la misma manera que en la anteriormente mencionada producción del compuesto (XVI) a partir del compuesto (X), a saber, el compuesto (LV) se procesa con cianuro de trimetilsililo en presencia de un ácido de Lewis, el grupo trimetilsililo resultante se retira con un ácido, reduciendo a continuación el grupo ciano y el doble enlace, seguido de la acilación del resultante aminocompuesto. Como ácido de Lewis que se va a usar en la primera etapa, se hace mención de, por ejemplo, yoduro de cinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de cinc anhidro, y cloruro de hierro anhidro. La cantidad de estos ácidos de Lewis que se va a emplear varía desde alrededor de 0,01 a 10 mol, preferentemente desde alrededor de 0,01 a 1,0 mol, con relación a 1 mol de compuesto (LV). Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Como disolvente se puede usar uno cualquiera con tal de que no impida el avance de la reacción, y sus ejemplos preferidos incluyen éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, etc.; o una mezcla de estos disolventes. El tiempo de reacción varía usualmente de 10 minutos a 12 horas, preferentemente de 30 minutos a 3 horas. La temperatura de reacción varía usualmente de -10 a 200°C, preferentemente de -10 a 100°C. Aunque el producto se puede usar para la subsecuente reacción en el estado de mezcla de reacción o en forma de producto en bruto, se puede aislar de la mezcla de reacción por un método convencional, y se puede purificar fácilmente por medios de, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía. El producto se trata a continuación con un ácido para retirar el grupo trimetilsililo. Los ejemplos preferibles del ácido incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico, etc.; y complejo de trifluoruro de boro-éter. La cantidad de estos ácidos que se va a usar varía desde alrededor de 1 a 100 mol, preferentemente desde alrededor de 1 a 10 mol, con relación a 1 mol de compuesto (LV). Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de un disolvente o usando un disolvente inerte para la reacción. Como disolvente, aunque se puede usar uno cualquiera con tal de que no impida el avance de la reacción, los ejemplos preferibles de los disolventes incluyen éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida; sulfóxidos

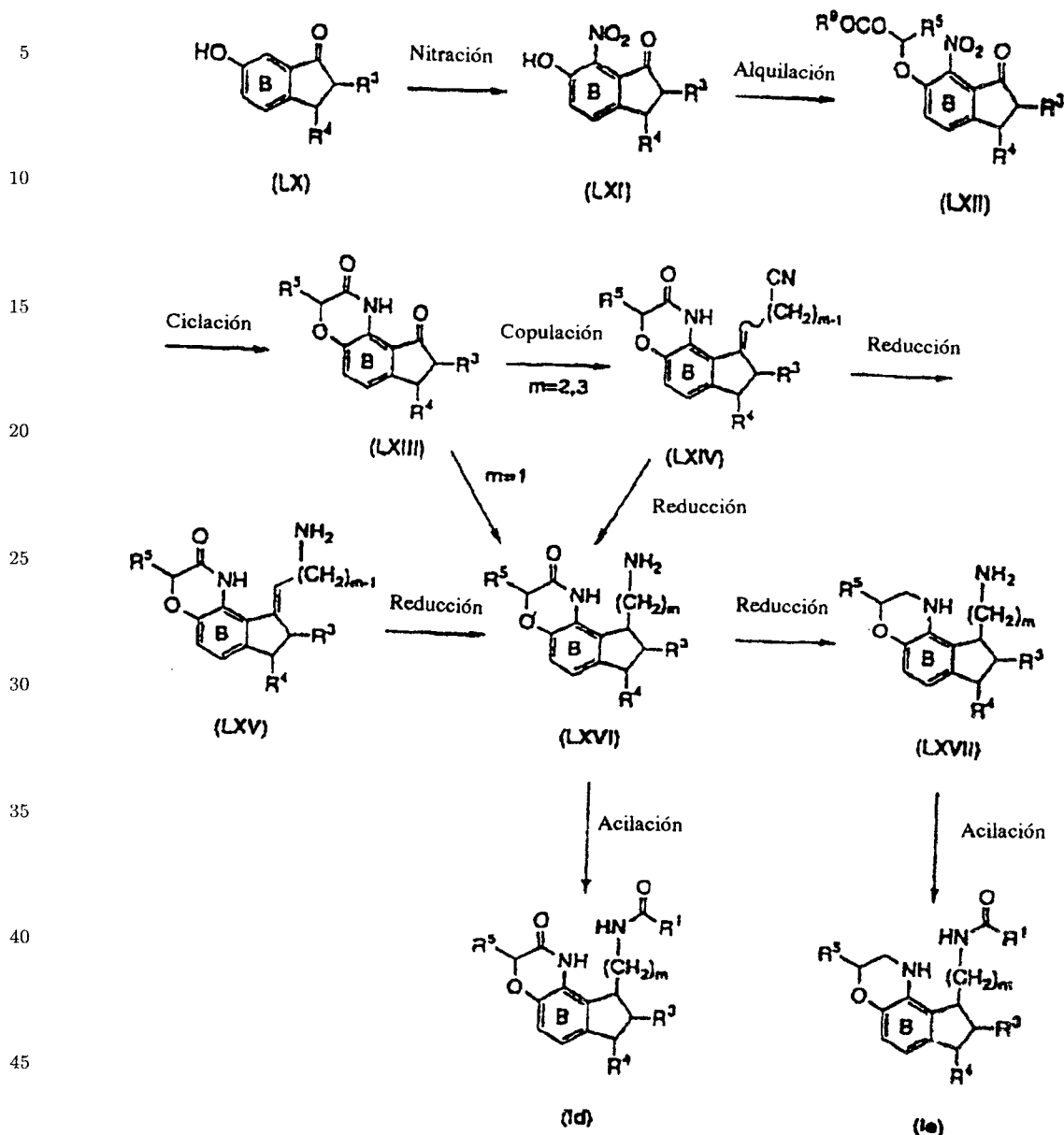
tales como dimetilsulfóxido; o una mezcla de estos disolventes. El tiempo de reacción varía usualmente de 30 minutos a 12 horas, preferentemente de 30 minutos a 5 horas. La temperatura de reacción varía usualmente de 0 a 200°C, preferentemente de 20 a 150°C. La reducción del grupo ciano y el doble enlace se puede llevar a cabo en las condiciones empleadas para la producción del compuesto (XV) a partir del compuesto (XII). La acilación subsecuente se puede llevar a cabo en las condiciones empleadas para la producción del compuesto (XVII) a partir del compuesto (XVI). Aunque el producto (LIX) se puede usar para la subsecuente reacción en el estado de mezcla de reacción o como producto en bruto, se puede aislar opcionalmente de la mezcla de reacción según un método convencional, y se puede purificar fácilmente por medios de, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

La acilación del compuesto (LIX) con $m=2$ ó 3 se puede llevar a cabo en las condiciones empleadas para la producción del compuesto (XVII) a partir del compuesto (XVI). Aunque el producto (LIX) se puede usar para la subsecuente reacción en el estado de mezcla de reacción o en forma de producto en bruto, se puede aislar opcionalmente de la mezcla de reacción según un método convencional, y se puede purificar por medios de, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (Ic) se produce sometiendo el grupo protector R^7 del grupo hidroxilo fenólico del compuesto (LIX) a desprotección seguido de permitir la ciclación para formar un anillo de oxazol. La desprotección se lleva a cabo usualmente en presencia de un catalizador ácido. Como ácido, se hace uso de, por ejemplo, un ácido de Lewis tal como tribromuro de boro o cloruro de aluminio anhidro, y un ácido mineral tal como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico. La cantidad de estos ácidos que se van a usar varía desde alrededor de 0,1 a 100 mol, preferentemente desde alrededor de 1 a 10 mol, con relación a 1 mol de compuesto (LIX). Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Como disolvente, aunque se puede usar uno cualquiera con tal de que no impida el avance de la reacción, los ejemplos preferibles de los disolventes incluyen halogenocarbonos tales como dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; agua, o una mezcla de ellos como disolvente. El tiempo de reacción varía usualmente de 30 minutos a 12 horas, preferentemente de 30 minutos a 5 horas. La temperatura de reacción varía usualmente de -10 a 120°C, preferentemente de 0 a 80°C. Aunque el producto se puede usar para la subsecuente reacción en el estado de mezcla de reacción o en forma de producto en bruto, se puede aislar opcionalmente de la mezcla de reacción según un método convencional, y se puede purificar fácilmente por medios de, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía. La subsecuente reacción de ciclación se puede llevar a cabo por un método conocido *per se*, por ejemplo, métodos descritos en Synth. Commun. Vol. 16, p. 365 (1.986) y Org. Prep. Proc. Int. Vol. 22, p. 613 (1.990) o métodos análogos a ellos.

Para explicar adicionalmente, el compuesto (Ic) con R^2 = grupo alquilo se produce, después de la anteriormente mencionada reacción de ciclación, por alquilación en presencia de una base usando un correspondiente agente de alquilación (por ejemplo, haluro de alquilo o éster de ácido sulfónico y alcohol). Con relación a 1 mol de compuesto (Ic), se emplea desde alrededor de 1,0 a 5,0 mol, preferentemente alrededor desde 1,0 a 2,0 mol, del agente de alquilación. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato 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 metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; y alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. Con relación a 1 mol de compuesto (Ic), se usa alrededor de 1,0 a 5,0 mol, preferentemente alrededor de 1,0 a 2,0 mol de la base. Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Como disolvente, aunque se puede usar uno cualquiera con tal de que no impida el avance de la reacción, sus ejemplos preferibles incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, 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, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla de ellos como disolvente. El tiempo de reacción varía usualmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas. La temperatura de reacción es usualmente de -20 a 200°C, preferentemente de -10 a 150°C. El producto (Ic) se puede aislar de la mezcla de reacción por un método convencional, y se puede purificar fácilmente por medios de, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

Procedimiento de reacción 9



El compuesto (LXI) se produce a partir del compuesto (LX) y el correspondiente agente de alquilación sustancialmente de la misma manera que en la producción del compuesto (LV) a partir del compuesto (X).

El compuesto (LXII) se produce a partir del compuesto (LXI) sustancialmente de la misma manera que en la producción del compuesto (XX) a partir del compuesto (XVIII).

La producción del compuesto (LXIII) a partir del compuesto (LXII) se lleva cabo sometiendo el grupo nitro del compuesto (LXII) a reducción catalítica con un agente de reducción, seguido de ciclación. La reducción del grupo nitro se puede llevar a cabo por un método conocido *per se* descrito, por ejemplo, en "Shin Jikken Kagaku Koza" Vol. 15 - Oxidation and Reduction (compilado por "The Chemical Society of Japan"), o métodos análogos a ellos. Para explicar concretamente, como agente de reducción que se va a emplear en la reducción del grupo nitro, se hace uso de, por ejemplo, metal tal como cinc, hierro,

estaño, etc.; haluro metálico tal como cloruro estannoso, etc.; compuesto de azufre tal como sulfuro de sodio, hidrosulfuro de sodio, hidrosulfito de sodio, sulfuro de amonio, etc; hidruro metálico complejo tal como hidruro de aluminio y litio, etc.; o se hace uso de catalizadores tales como platino, níquel Raney, cobalto Raney, negro de platino, paladio sobre carbono, rodio-alúmina. La cantidad de agente de reducción, en el caso de usar hidruro metálico complejo, por ejemplo, varía desde alrededor de 1,0 a 10,0 mol, preferentemente desde alrededor de 1,0 a 3,0 mol, con relación a 1 mol de compuesto (LXII), y en el caso de hidrogenación, la cantidad de catalizador varía desde alrededor de 10 a 1000 % en peso, preferentemente de 80 a 300 % en peso, con relación al compuesto (LXII). Es ventajoso llevar a cabo esta reacción usando un disolvente inerte para la reacción. Como disolvente, aunque se puede usar uno cualquiera con tal de que no impida el avance de la reacción, los ejemplos preferibles incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, 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 fórmico, ácido acético, etc.; y una mezcla de estos disolventes. Aunque el tiempo de reacción varía con la actividad y cantidad del reactivo entonces empleado, varía usualmente de una hora a 100 horas, preferentemente de una hora a 50 horas. La temperatura de reacción varía usualmente de 0 a 120°C, preferentemente de 20 a 80°C. En el caso que usa un catalizador tal como níquel Raney o paladio-carbono la presión de hidrógeno varía usualmente de 101,325 a 10.132,5 kPa. Aunque el producto se puede usar para la subsecuente reacción en el estado de mezcla de reacción o en forma de producto en bruto, se puede aislar de la mezcla de reacción por un método convencional y se puede purificar fácilmente por medios de, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía. La ciclación se lleva a cabo con calentamiento o en presencia de un catalizador básico. Los ejemplos de la base como catalizador incluyen alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.; hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; reactivos de litio tales como butillitio, fenillitio, etc.; y reactivos de Grignard tales como bromuro de metilmagnesio, bromuro de fenilmagnesio, etc.; y la cantidad varía usualmente de 0,01 a 5 equivalentes, preferentemente de 0,05 a 0,5 equivalentes. Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un disolvente inerte para la reacción. Como disolvente, se puede usar uno cualquiera con tal de que no impida el avance de la reacción y sus ejemplos preferibles incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, 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, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; o una mezcla de ellos como disolvente. El tiempo de reacción varía usualmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 30 minutos a 12 horas. La temperatura de reacción varía usualmente de -20 a 200°C, preferentemente de -10 a 150°C. El producto (LXIII) se puede aislar opcionalmente de la mezcla de reacción y se puede purificar fácilmente por medios de, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (LXIV) se produce a partir del compuesto (LXIII) sustancialmente de la misma manera que en la producción del compuesto (XII) a partir del compuesto (X).

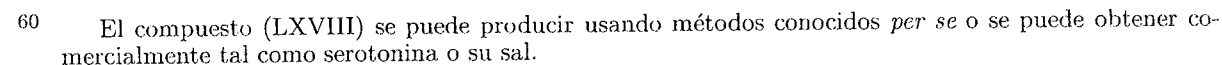
El alargamiento de la cadena de carbono en la cadena lateral del compuesto (LXIV) se puede llevar a cabo de una manera análoga a las reacciones conocidas para el alargamiento de la cadena de carbono, por ejemplo, el grupo ciano se hidroliza en condiciones alcalinas o ácidas para conducir a grupo carboxilo, o conduciendo el grupo carboxilo a un compuesto de éster, que a continuación se somete a reducción para conducir a compuesto de alcohol, seguido de halogenación y cianación.

El compuesto (LXV) se produce a partir del compuesto (LXIV), sustancialmente de la misma manera que en la producción del compuesto (XV) a partir del compuesto (XII). El compuesto (LXVI) se produce a partir del compuesto (LXV) por hidrogenación catalítica. Y el compuesto (LXVI) se puede producir directamente a partir del compuesto (LXVI) empleando condiciones de reacción más fuertes que para producir el compuesto (LXV).

El compuesto (LXVII) se produce sometiendo el resto amido del compuesto (LXIV) a reducción. Como agente de reducción, se hace uso de un compuesto de hidruro metálico complejo (por ejemplo, hidruro de aluminio y litio). Usualmente, como disolvente, se hace uso de disolventes tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, etc.; o una mezcla de tal éter con un disolvente inerte (por ejemplo, hexano, ciclohexano, etc.). La cantidad del agente de reducción que se va a emplear para la reacción varía usualmente de 1 a 30 equivalentes, preferentemente de 3 a 10 equivalentes. La temperatura de reacción varía de -20 a 150°C, preferentemente de 10 a 100°C. El producto (LXVII) se puede aislar opcionalmente de la mezcla de reacción, que se puede purificar fácilmente por medios de, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

5 El compuesto (LXIX) se puede producir a partir del compuesto (LXVIII) sustancialmente de la misma manera que en la producción del compuesto (XVII) a partir del compuesto (XVI).

10



El compuesto (LXX) se puede producir a partir del compuesto (LXIX) sustancialmente de la misma manera que en la producción del compuesto (L) a partir del compuesto (XVIII).

El compuesto (LXXI) se puede producir a partir del compuesto (LXX) sustancialmente de la misma manera que en la producción del compuesto (LI) a partir del compuesto (L).

El compuesto (LXXII) se puede producir sometiendo el compuesto (LXXI) a reducción, a continuación sometiendo lo resultante a formilación. Como agente de reducción, se emplea comúnmente un compuesto de hidruro metálico complejo tal como cianoborohidruro de sodio. Como disolvente, se hace uso usualmente de un ácido orgánico tal como ácido acético y ácido propiónico o una mezcla de ácido orgánico con un disolvente inerte (por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.; e hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano, etc.). La cantidad del agente de reducción que se va a emplear para la reacción varía usualmente de 1 a 30 equivalentes, preferentemente de 3 a 10 equivalentes. La temperatura de reacción varía de -20 a 100°C, preferentemente de 0 a 80°C. El tiempo de reacción varía usualmente de 30 minutos a 12 horas, preferentemente de 30 minutos a 3 horas. La formilación subsecuente se puede llevar a cabo según las condiciones descritas, por ejemplo, en el capítulo "Protection for the Amino Group" de "Protective Groups in Organic Synthesis" (2ª Ed., 1991), T. W. Green. El producto (LXXII) se puede aislar opcionalmente de la mezcla de reacción por un método convencional, y se puede purificar por medios de, por ejemplo, recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (LXXIII) se puede producir a partir del compuesto (LXXII) sustancialmente de la misma manera que en la producción del compuesto (LII) a partir del compuesto (LI).

El compuesto (LXXIV) se puede producir a partir del compuesto (LXXIII) sustancialmente de la misma manera que en la producción del compuesto (Ia) a partir del compuesto (LII).

El compuesto (LXXIV) se puede obtener usando métodos conocidos *per se*, por ejemplo, reacción de ciclación usando un catalizador ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, BF₃-eterato, etc.), perácido (por ejemplo, ácido m-cloroperbenzóico, etc.) o halógeno (por ejemplo, yodo, bromo, etc.).

El compuesto (If) se puede producir retirando el grupo formilo del compuesto (LXXIV) en presencia de un catalizador ácido o un catalizador básico. Como condiciones de reacción para retirar el grupo formilo, se hace referencia a la descripción en el capítulo "Protection for the Amino Group" de "Protective Groups in Organic Synthesis" (2ª Ed., 1991) por T. W. Green.

Y, cuando se desee, se puede llevar a cabo la alquilación u oxidación a indol a partir de indolina.

Justo después de su isomerización, los isómeros configuracionales (formas E y Z) de los anteriormente mencionados compuestos (XII), (XV), (XXIV), (XXXV), (LVII), (LXIV) o (LXV) se pueden aislar y purificar por medios de separación *per se*, por ejemplo, extracción, recristalización, destilación, cromatografía o similares para obtener compuestos puros. Si se desea, la isomerización del resto del doble enlace en estos compuestos se puede llevar a cabo por medio de los métodos descritos en "Shin Jikken kagaku koza (New Lectures on Experimental Chemistry)" Vol. 14 (editado por la Japan Chemical Society), pp. 251-253; "Jikken Kagaku Koza (Lectures in Experimental Chemistry 19)", 4ª Ed., pp. 273-274 (editado por la Japan Chemical Society), o métodos análogos a ellos, por ejemplo, métodos con calentamiento, que usan un catalizador ácido, que usan un catalizador de metal de transición, un catalizador metálico, un catalizador de radicales o un catalizador de base fuerte o una irradiación con luz para obtener los correspondientes isómeros puros.

El compuesto (I) incluye estereoisómeros, que dependen de sus sustituyentes. La presente invención abarca no solo los isómeros individuales sino también las mezclas de estos.

Si se desea, cualquiera de las anteriormente mencionadas etapas de reacción puede estar acompañada por conocidas reacciones de desprotección, acilación, alquilación, hidrogenación, oxidación, reducción, extensión de la cadena de carbono e intercambio de substituyentes, solas o una combinación de dos o más de estas reacciones, para obtener el compuesto (I). Para estas reacciones, por ejemplo, referidos a ellas son los métodos descritos en "Shin Jikken kagaku koza (New Lectures on Experimental Chemistry)" Vols. 14 y 15 (editado por la Japan Chemical Society), publicado en 1977, 1978) o métodos análogos a ellos.

En las anteriormente mencionadas etapas de reacción para producir los compuestos de la presente invención y aquellas para producir los compuestos de partida para los compuestos de la invención, en

el caso de que los compuestos de partida para estos tengan como sustituyente un grupo amino, grupo carboxilo y/o grupo hidroxilo, estos grupos se pueden proteger con grupos protectores ordinarios tales como los empleados generalmente en química de péptidos. Después de la reacción, los grupos protectores se pueden retirar para obtener los productos deseados.

Los grupos protectores de amino incluyen, por ejemplo, grupo formilo, grupos alquil de C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), grupos alquilo de C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, etc.), grupos aril de C₆₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, grupo benzoilo, etc.), grupos aralquil de C₇₋₁₁-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, etc.), grupo tritilo, grupo ftaloilo, grupo N,N-dimetilaminometileno, etc. Estos grupos protectores pueden estar opcionalmente substituidos con uno a tres substituyentes tales como átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.) y un grupo nitro.

El grupo protector de carboxilo incluye, por ejemplo, grupos alquil de C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etc.), grupo arilo de C₆₋₁₀ (por ejemplo, grupo fenilo, etc.), grupo tritilo, grupo sililo, etc. Estos grupos protectores pueden estar opcionalmente substituidos con uno a tres substituyentes tales como átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), grupo formilo, grupos alquil de C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilpropionilo, butilcarbonilo, etc.) y grupo nitro.

El grupo protector de hidroxilo incluye, por ejemplo, grupos alquil de C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etc.), grupo arilo de C₆₋₁₀ (por ejemplo, grupo fenilo, etc.), grupos aralquil de C₇₋₁₁ (por ejemplo, grupo bencilo, etc.), grupos alquil de C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), grupo aril de C₆₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, grupo benzoilo, etc.), grupos aralquil de C₇₋₁₁-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, etc.), grupo tetrahidropirano, grupo tetrahidrofuranilo, grupo sililo, etc. Estos grupos protectores pueden opcionalmente estar substituidos con uno a tres substituyentes tales como átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), grupos alquil de C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, etc.), grupo aril de C₆₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, grupo fenilo), grupos aralquil de C₇₋₁₁ (por ejemplo, bencilo, etc.) y grupo nitro.

Estos grupos protectores se pueden retirar por métodos conocidos *per se* o los métodos análogos a ellos. Por ejemplo, es empleable una reducción o un método que usa un ácido, una base, rayos ultravioleta, hidracina, fenilhidracina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio o acetato de paladio.

El compuesto (I) de la presente invención se puede aislar y purificar según medios conocidos, por ejemplo, extracción con disolvente, conversión con líquidos, transferencia de disolvente, cristalización, recristalización o cromatografía. Los compuestos de partida y sus sales para el compuesto (I) de la invención también se pueden aislar y purificar por métodos conocidos tales como los mencionados anteriormente, pero, como puede ser el caso, se pueden usar directamente en la siguiente etapa de reacción sin ser aislados.

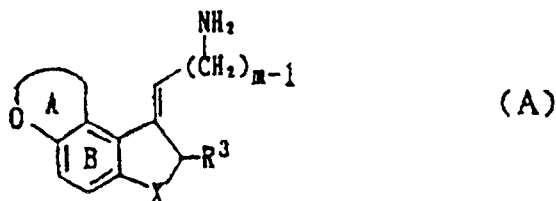
En el caso en el que el compuesto (I) se purifica por recristalización, por ejemplo, son empleables agua, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, etc.), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, etc.), hidrocarburos saturados (por ejemplo, hexano, heptano, ciclohexano, etc.), éteres tales como éter dietílico, éter isopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), cetonas (por ejemplo, acetona, metilcetilcetona, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido, etc.), amidas de ácido (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, etc.), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, etc.), ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, etc.), etc.. Estos se pueden usar individualmente o, si se desea como mezclas que comprenden dos o más en relaciones apropiadas, por ejemplo, de 1/1 a 1/10.

En el caso en el que los productos se obtienen como compuestos libres en las anteriormente mencionadas etapas de reacción, se pueden convertir en sus sales por métodos conocidos *per se*. En el caso en el que se obtienen como sales, las sales se pueden convertir en compuestos libres u otras sales por métodos ordinarios. El compuesto (I) obtenido de este modo se puede aislar y purificar de las mezclas de reacción por medios conocidos, por ejemplo, transferencia de disolvente, concentración, extracción con disolvente, destilación fraccionada, destilación, cristalización, recristalización o cromatografía.

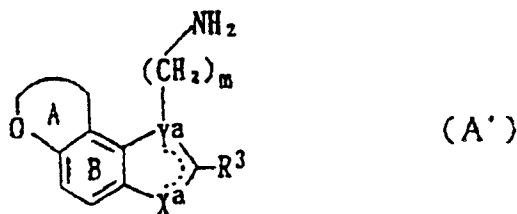
Cuando el compuesto (I) existe en forma de isómeros configuracionales, diastereoisómeros o conformeros, se puede aislar separadamente, si se desea, según los anteriormente mencionados medios de separación

y purificación. Las mezclas de compuesto (I) ópticamente activo se pueden aislar en la forma (+) y la forma (-) por medios ordinarios de resolución óptica.

El compuesto de la fórmula (i)



en la que los símbolos son como se definen anteriormente, o (ii)



en la que los símbolos son como se definen anteriormente, o una de sus sales, como se obtiene en los procedimientos de reacción para la producción del anteriormente mencionado compuesto (I) es un nuevo compuesto y se puede usar como material de partida para la producción del compuesto de la presente invención. Entre ellos son preferidos los siguientes:

- 2-(1,6-dihidro-2H-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina,
- 2,(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina, y sus sales.

El compuesto (I) de la presente invención muestra una alta afinidad de unión al receptor de melatonina y el compuesto (I) es altamente selectivo especialmente en el receptor ML-1. El compuesto tiene baja toxicidad, mientras tiene pocos efectos secundarios, y es por lo tanto útil en medicinas.

El compuesto (I) de la presente invención actúa como agonista de la melatonina en mamíferos (por ejemplo, ratones, ratas, hámsters, conejos, felinos, caninos, bovinos, ovejas, monos, seres humanos, etc.) y es útil como una composición con una afinidad de unión al receptor de melatonina, especialmente composición agonista hacia el receptor de melatonina, y por lo tanto se puede usar para prevenir y curar trastornos del control biorrítico y varios otros trastornos que pueden ser afectados por la melatonina, por ejemplo, trastornos del ritmo de sueño-vigilia, jet-lag, síndrome del trabajador a turnos, melancolía estacional, trastornos genitales y neuroendocrinos, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, varios trastornos que acompañan al envejecimiento (por ejemplo, para prevenir el envejecimiento, etc.), trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, hemorragia cerebral), daño craneal, daño espinal, estrés, epilepsia, convulsiones, ansiedad, depresión, parkinsonismo, hipertensión, glaucoma, cáncer, insomnio y diabetes. También actúa como antagonista de la melatonina en mamíferos. Además, es también efectivo para inmunoregulación, nootrópico, tranquilización y regulación ovulatoria (por ejemplo, contracepción). El compuesto (I) de la presente invención se puede usar, por ejemplo, en reguladores del biorritmo, preferentemente medicinas para trastornos del sueño (por ejemplo, medicinas que inducen el sueño, etc.), reguladores del ritmo de sueño-vigilia (incluyendo aquellos para controlar el ritmo de sueño-vigilia), medicinas para síndromes fisiológicos causados por cambios de zona horaria, por ejemplo, el llamado jet-lag, etc.

El compuesto (I) de la presente invención tiene baja toxicidad y se puede administrar seguramente por rutas peroral o parenteral (por ejemplo, para administración local, administración rectal, administración intravenosa, etc.), directamente o en forma de composiciones farmacéuticas que se van a mezcla con vehículos farmacéuticamente aceptables usando métodos conocidos *per se*, por ejemplo, en forma de

comprimidos (incluyendo comprimidos revestidos de azúcar, comprimidos revestidos con una película),
 polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas), líquidos, inyecciones, supositorios, preparacio-
 nes de desprendimiento sostenido, emplastes y también en forma de goma de mascar, etc.. La cantidad
 del compuesto (I) en la composición de la presente invención es aproximadamente de 0,01 a casi 100 %
 en peso del peso total de la composición. La dosis de la composición varía dependiendo del sujeto al
 que se administra la composición, la ruta de administración, el trastorno, etc.. Por ejemplo, cuando la
 composición se administra a un paciente adulto que sufre trastornos de sueño, es preferible administrar
 una vez diariamente o en dosis individualmente divididas en una cantidad aproximadamente de 0,0005 a
 2 mg/kg de peso corporal, preferentemente aproximadamente de 0,001 a 1 mg/kg de peso corporal, más
 preferentemente aproximadamente de 0,001 a 0,5 mg/kg de peso corporal, con respecto a la cantidad
 del ingrediente activo, compuesto (I). La composición se puede usar con otros ingredientes activos (por
 ejemplo, medicinas del tipo de la benzodiazepina que comprende compuestos de benzodiazepina tales
 como triazolam, diazepam, alprazolam, estazolam, etc.; agentes de regulación del ritmo del sueño que
 comprenden derivados de ácidos grasos tales como butoctamida y su sal, etc.; sustancias reductoras del
 sueño que comprenden *cis*-9,10-octadecenamida, etc.). Tales otros ingredientes activos y el compuesto
 (I) se pueden mezclar por medio de métodos conocidos *per se* para dar composiciones farmacéuticas (por
 ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas que incluyen cápsulas blandas, líquidos, inyecciones,
 supositorios, preparaciones de desprendimiento sostenido, etc.); o se formulan separadamente en forma
 de diferentes preparaciones, que se pueden administrar a uno y el mismo sujeto simultáneamente o en
 diferentes veces.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables empleables en la producción de la composición de la
 presente invención incluyen varias sustancias de vehículo orgánico e inorgánico que se sabe que son
 utilizables en composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, incluyen excipientes, lubricantes, aglomerantes,
 desintegrantes, etc. en composiciones sólidas; disolventes, solubilizantes, agentes de suspensión, agentes
 isotonizantes, tampones, agentes que alivian el dolor, etc. en composiciones líquidas. Si se desea, se
 puede emplear también conservantes ordinarios, antioxidantes, colorantes, endulzantes, adsorbentes, hu-
 mectantes, y otros aditivos.

Los excipientes empleables en la presente invención incluyen, por ejemplo, lactosa, azúcar blanco,
 D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, anhídrido de ácido salicílico ligero, etc.

Los lubricantes incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloi-
 dal, etc.

Los aglomerantes incluyen, por ejemplo, celulosa cristalina, azúcar blanco, D-manitol, dextrina, hi-
 droxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilce-
 lulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etc.

Los desintegrantes incluyen, por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de cal-
 cio, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio, L-hidroxipropilcelulosa, etc.

Los disolventes incluyen, por ejemplo, agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite
 de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, etc.

Los solubilizantes incluyen, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de ben-
 cilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, etc.

Los agentes de suspensión incluyen, por ejemplo, tensioactivos tales como esteariltriethanolamina, lau-
 rilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio,
 monoestearato de glicerina, etc.; polímeros hidrófilos tales como poli(alcohol vinílico), poli(vinilpirrolido-
 na), carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil-
 celulosa, etc.

Los agentes isotonizantes incluyen, por ejemplo, glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-
 manitol, etc.

Los tampones incluyen, por ejemplo, líquidos tampón tales como fosfatos, acetatos, carbonatos, citra-
 tos, etc.

Los agentes que alivian el dolor incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, etc.

93
165

Los conservantes incluyen, por ejemplo, parahidroxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido dehidroacético, ácido sórbico, etc.

Los antioxidantes incluyen, por ejemplo, sulfitos, ácido ascórbico, α -tocoferol, etc.

5

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Ejemplos

10 La presente invención se describe con detalle por medio de los siguientes ejemplos de referencia, ejemplos, ejemplos de formulación y ejemplos experimentales, que sin embargo, sirven meramente para ilustrar las realizaciones de la invención pero no para restringir la invención. Se pueden hacer varias modificaciones y cambios en la presente invención sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

15 La "temperatura ambiente" a la que nos referimos en los siguientes ejemplos de referencia y ejemplos, generalmente indica una temperatura desde alrededor de 10°C a 35°C. A menos que se especifique lo contrario, "%" es porcentaje en peso.

Las abreviaturas a las que nos referimos aquí se definen como sigue:

20

s: singlete

d: doblete

t: triplete

25

q: cuádruplete

m: multiplete

30

br: ancho

J: constante de acoplamiento

Hz: hercio

35

CDCl₃: deuteriocloroformo

d₆-DMSO: (dimetilsulfóxido)-d₆

D₂O: óxido de deuterio

40

RMN: resonancia magnética nuclear del protón

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

T-BINAP: 2,2'-bis[di(4-metilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo

45

DM-BINAP: 2,2'-bis[di(3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo.

Ejemplo de referencia 1

2,3-dihidrobencofuran-5-carbaldehído

50

Se añadió gota a gota cloruro de titanio (28 ml) a una disolución de diclorometano (100 ml) que contiene 2,3-dihidrobencofurano (10,0 g, 83,2 mmol) y diclorometil-metil-éter (11,3 ml, 0,125 mmol), mientras se enfría con hielo. La mezcla se agitó durante 1 hora, mientras aún se enfriaba con hielo, y a continuación se le añadió agua. El diclorometano se retiró a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución salina saturada, a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener 11,4 g (rendimiento: 92 %) del compuesto objetivo. Este era aceitoso.

55

60

RMN (CDCl₃) δ : 3,28 (2H, t, J=8,8Hz), 4,70 (2H, t, J=8,8Hz), 6,88 (1H, d, J=8,4Hz), 7,67 (1H, dd, J=1,0Hz, 8,4Hz), 7,75 (1H, d, J=1,0Hz), 9,83 (1H, s).

Ejemplo de referencia 2

(E)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-propenoato de etilo

Se añadió hidruro de sodio al 60 % (3,39 g, 84,6 mmol) a una disolución de fosfonoacetato de trietilo (19,0 g, 84,6 mol) en tetrahidrofurano (150 ml) mientras se enfría con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A esta se añadió gota a gota una disolución de 2,3-dihidrobenzofuran-5-carbaldehído (11,4 g, 76,9 mol) en tetrahidrofurano (15 ml) y se agitó adicionalmente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo a continuación con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución salina saturada, a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 95/5 a 9/1) para obtener 14,7 g (rendimiento: 88 %) del compuesto objetivo. Este era aceitoso.

RMN (CDCl_3) δ : 1,33 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 3,23 (2H, t, $J=8,8\text{Hz}$), 4,25 (2H, q, $J=7,2\text{Hz}$), 4,63 (2H, t, $J=8,8\text{Hz}$), 6,28 (1H, d, $J=16,0\text{Hz}$), 6,79 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,31 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,41 (1H, s), 7,64 (1H, d, $J=16,0\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 3

3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propionato de etilo

Se añadió 5 % de paladio-carbono (1 g, que contiene 50 % de agua) a una disolución de (E)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-propenoato de etilo (14,7 g, 66,7 mol) en etanol (150 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 14,6 g (rendimiento: 99 %) del compuesto objetivo. Este era aceitoso.

RMN (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 2,57 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 2,88 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 3,18 (2H, t, $J=8,6\text{Hz}$), 4,13 (2H, q, $J=7,2\text{Hz}$), 4,55 (2H, t, $J=8,6\text{Hz}$), 6,70 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 6,94 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 7,05 (1H, s).

El compuesto obtenido aquí se usó en la siguiente reacción sin ser purificado adicionalmente.

Ejemplo de referencia 4

3-(7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propionato de etilo

Se añadió gota a gota bromo (10,5 g, 65,8 mmol) a una disolución de ácido acético (150 ml) que contiene 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propionato de etilo (14,5 g, 65,8 mmol) y acetato de sodio (5,94 g, 72,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, que se extrajo a continuación con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución salina saturada y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. Este se concentró a presión reducida para obtener 19,2 g (rendimiento: 97 %) del compuesto objetivo. Este era aceitoso.

RMN (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 2,57 (2H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 2,85 (2H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 3,28 (2H, t, $J=8,8\text{Hz}$), 4,13 (2H, q, $J=7,2\text{Hz}$), 4,65 (2H, t, $J=8,8\text{Hz}$), 6,97 (1H, s), 7,11 (1H, s).

El compuesto obtenido aquí se usó en la siguiente reacción sin ser purificado adicionalmente.

Ejemplo de referencia 5

Ácido 3-(7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propionico

Una disolución acuosa (100 ml) de hidróxido de sodio (15 g) se añadió a una disolución de 3-(7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propionato de etilo (19,1 g, 63,8 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se hizo ácida con ácido clorhídrico añadido a ella, y esta se extrajo a continuación con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución salina saturada, a continuación se lavó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexano para obtener 12,8 g (rendimiento: 73 %) del compuesto objetivo.

p.f.: 117-118°C

ES 2 175 350 T3

RMN (CDCl₃) δ : 2,64 (2H, t, J=7,4Hz), 2,87 (2H, t, J=7,4Hz), 3,82 (2H, t, J=8,8Hz), 4,65 (2H, t, J=8,8Hz), 6,97 (1H, s), 7,11 (1H, s), oculto (1H).

Ejemplo de referencia 6

5 *4-bromo-1,2,6,7-tetrahidro-8-indeno[5,4-b]furan-8-ona*

Se añadió cloruro de tionilo (10,1 ml, 0,139 mol) a ácido 3-(7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propionico (12,7 g, 46,2 mmol), la mezcla se agitó a 75°C durante 30 minutos, y la mezcla de reacción se concentró a continuación a presión reducida para obtener un cloruro de ácido. El cloruro de ácido preparado de este modo se añadió gota a gota a una suspensión de cloruro de aluminio anhidro (6,77 g, 50,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) mientras se enfriaba con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 8,2) y a continuación se recrystalizó en acetato de etilo/éter isopropílico para obtener 1,00 g (rendimiento: 9%) del compuesto objetivo.

p.f.: 149-150°C

RMN (CDCl₃) δ : 2,64-2,72 (2H, m), 3,08 (2H, t, J=5,8Hz), 3,57 (2H, t, J=9,0Hz), 4,76 (2H, t, J=9,0Hz), 7,41-7,43 (1H, m).

Ejemplo de referencia 7

(E)-(4-bromo-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ilideno)acetonitrilo

Se añadió hidruro de sodio al 60% (0,17 g, 4,35 mmol) a una disolución de cianometilfosfonato de dietilo (0,77 g, 4,35 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) mientras se enfriaba con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A esta se añadió una disolución de 4-bromo-1,2,6,7-tetrahidro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ona (1,00 g, 3,95 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente adicionalmente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo a continuación con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución salina saturada, a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 85/15 a 8/2) y a continuación se recrystalizó en acetato de etilo/éter isopropílico para obtener 0,47 g (rendimiento: 43%) del compuesto objetivo.

p.f.: 200-203°C

RMN (CDCl₃) δ : 3,02-3,18 (4H, m), 3,41 (2H, t, J=8,8Hz), 4,77 (2H, t, J=8,8Hz), 5,42-5,46 (1H, m), 7,31 (1H, s).

Ejemplo de referencia 8

Ácido 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propiónico

Se añadió ácido malónico (7,5 g, 72,1 mmol) y piperidina (0,84 g, 9,83 mmol) a una disolución de 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (10,1 g, 65,5 mmol) en piridina (20 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 120°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua que contenía hielo, y el polvo que precipitó se recogió por filtración. El polvo se secó y disolvió en ácido acético (300 ml) sin ser purificado adicionalmente. A este se añadió 5% de paladio-carbono (3 g, que contiene 50% de agua), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 8,54 g (rendimiento: 66%) del compuesto objetivo.

p.f.: 114-117°C

RMN (CDCl₃) δ : 2,65 (2H, t, J=7,5Hz), 2,89 (2H, t, J=7,5Hz), 3,87 (3H, s), 6,80-7,00 (3H, m), oculto (1H).

Ejemplo de referencia 9

5-fluoro-6-metoxi-1-indanona

De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 6, el compuesto objetivo se obtuvo a partir de ácido 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propionico. El rendimiento fue 91%.

96
168

p.f.: 152-153°C (recristalizado en metanol/acetato de etilo)

RMN (CDCl₃) δ : 2,71 (2H, t, J=5,7Hz), 3,08 (2H, t, J=5,7Hz), 3,92 (3H, s), 7,11 (1H, d, J=10,3Hz), 7,29 (d, J=8,1Hz)

5 Análisis elemental para C₁₀H₉FO₂:

Calculado: C 66,66; H 5,03

Encontrado: C 66,82; H 5,06.

10 Ejemplo de referencia 10

(E)-(5-fluoro-6-metoxiindan-1-ilideno)acetonitrilo

15 De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 7, el compuesto objetivo se obtuvo a partir de 5-fluoro-6-metoxi-1-indanona y cianometilfosfonato de dietilo. El rendimiento fue 75 %.

p.f.: 197-199°C (recristalizado en hexano/acetato de etilo)

20 RMN (CDCl₃) δ : 3,00-3,19 (4H, m), 3,92 (3H, s), 5,53 (1H, t, J=2,2Hz), 7,02 (1H, d, J=7,6Hz), 7,07 (1H, d, J=10,3Hz)

Análisis elemental para C₁₂H₁₀FNO:

Calculado: C 70,93; H 4,96; N 6,89

25 Encontrado: C 70,65; H 5,13; N 6,99.

Ejemplo de referencia 11

30 2-(5-fluoro-6-metoxiindan-1-il)etilamina

De la misma manera que en el Ejemplo 18 que se va a mencionar aquí posteriormente, el compuesto objetivo se obtuvo a partir de (E)-(5-fluoro-6-metoxiindan-1-ilideno)acetonitrilo. El rendimiento fue 88 %. El compuesto era aceitoso.

35 RMN (CDCl₃) δ : 1,50-1,80 (2H, m), 1,90-2,08 (1H, m), 2,20-2,40 (1H, m), 2,67-2,90 (4H, m), 3,00-3,20 (1H, m), 3,87 (3H, s), 6,80 (1H, d, J=8,1Hz), 6,92 (1H, d, J=11,0Hz), oculto (2H).

Ejemplo de referencia 12

40 N-[2-(5-fluoro-6-metoxiindan-1-il)etil]propionamida

Se añadió gradualmente y gota a gota cloruro de propionilo (2,5 g, 27,0 mmol) a una disolución de tetrahydrofurano (20 ml) que contiene 2-(5-fluoro-6-metoxiindan-1-il)etilamina (4,35 g, 20,8 mmol) y trietilamina (4,21 g, 41,6 mmol) mientras se enfriaba con hielo. Después de haber sido agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo la sustancia orgánica con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución salina saturada y agua, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 90/10) para obtener 4,87 g (rendimiento: 88 %) del compuesto objetivo.

p.f.: 76-78°C

55 RMN (CDCl₃) δ : 1,16 (3H, t, J=7,7Hz), 1,47-1,81 (2H, m), 1,94-2,41 (2H, m), 2,21 (2H, q, J=7,7Hz), 2,70-2,90 (2H, m), 3,00-3,20 (1H, m), 3,38 (2H, q, J=7,3Hz), 3,87 (3H, s), 5,50 (1H, s ancho), 6,82 (1H, d, J=8,1Hz), 6,92 (1H, d, J=11,4Hz).

Análisis elemental para C₁₅H₂₀NFO₂:

Calculado: C 67,90; H 7,60; N 5,28

60 Encontrado: C 67,83; H 7,27; N 5,25.

Ejemplo de referencia 13

N-[2-(5-fluoro-6-hidroxiindan-1-il)etil]propionamida

Se añadió gradualmente y gota a gota tribromuro de boro (7,9 g, 31,5 mmol) a una disolución de N-[2-(5-fluoro-6-metoxiindan-1-il)etil]propionamida (4,18 g, 15,8 mmol) en diclorometano (100 ml) mientras se enfriaba con hielo. Después de haber sido agitada durante 2 horas y mientras aún se enfriaba con hielo, la mezcla de reacción se vertió en agua que contenía hielo y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y la sustancia orgánica se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución salina saturada y agua y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 9/1) para obtener 3,68 g (rendimiento: 93 %) del compuesto objetivo.

p.f.: 93-96°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, t, $J=7,7\text{Hz}$), 1,47-1,80 (2H, m), 1,88-2,10 (1H, m), 2,22 (2H, q, $J=7,7\text{Hz}$), 2,20-2,40 (1H, m), 2,65-2,90 (2H, m), 2,95-3,13 (1H, m), 3,37 (2H, q, $J=7,5\text{Hz}$), 5,59 (1H, s ancho), 6,09 (1H, s ancho), 6,83 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=10,6\text{Hz}$).

Análisis elemental para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NFO}_2$:

Calculado: C 66,91; H 7,22; N 5,57

Encontrado: C 66,84; H 7,10; N 5,54.

Ejemplo de referencia 14

N-[2-(5-fluoro-6-(2-propinilo)indan-1-il)etil]propionamida

Se añadió carbonato de potasio (1,37 g, 9,95 mmol) y bromuro de propargilo (2,4 g, 19,9 mmol) a una disolución de N-[2-(5-fluoro-6-hidroxiindan-1-il)etil]propionamida (0,5 g, 1,99 mmol) en dimetilformamida (10 ml) y se agitó a 120°C durante 2 horas. La disolución de reacción se vertió en agua, y la sustancia orgánica se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución salina saturada y agua y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener 0,56 g (rendimiento: 97 %) del compuesto objetivo.

p.f.: 78-81°C (recristalizado en acetato de etilo)

RMN (CDCl_3) δ : 1,16 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,50-1,83 (2H, m), 1,91-2,11 (1H, m), 2,21 (2H, q, $J=7,5\text{Hz}$), 2,20-2,41 (1H, m), 2,55 (1H, t, $J=2,3\text{Hz}$), 2,65-2,95 (2H, m), 3,00-3,20 (1H, m), 3,38 (2H, q, $J=7,5\text{Hz}$), 4,74 (2H, d, $J=2,2\text{Hz}$), 5,47 (1H, s ancho), 6,91 (1H, s), 6,96 (1H, s).

Ejemplo de referencia 15

3-(6,7-dibromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propionato de etilo

Se añadió bromo (0,80 g, 5,01 mmol) gota a gota a una mezcla de 3-(7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propionato de etilo (1,0 g, 3,34 mmol) y hierro (10 mg) en ácido acético (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y agua, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:3) para dar 0,67 g (rendimiento: 53 %) del compuesto objetivo.

p.f.: 42-43°C

RMN (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, $J=7,3\text{Hz}$), 2,60 (2H, t, $J=7,7\text{Hz}$), 3,07 (2H, t, $J=7,7\text{Hz}$), 3,27 (2H, t, $J=8,8\text{Hz}$), 4,14 (2H, q, $J=7,3\text{Hz}$), 4,68 (2H, t, $J=8,8\text{Hz}$), 7,06 (1H, s).

170

Ejemplo de referencia 16

Ácido 3-(6,7-dibromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propionico

De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 5, se obtuvo el compuesto objetivo a partir de 3-(6,7-dibromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propionato de etilo. El rendimiento fue 93 %.

p.f.: 177-178°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl₃) δ : 2,67 (2H, t, J=7,5Hz), 3,08 (2H, t, J=7,5Hz), 3,27 (2H, t, J=8,8Hz), 4,68 (2H, t, J=8,8Hz), 7,07 (1H, s).

Ejemplo de referencia 17

4,5-dibromo-1,2,6,7-tetrahidro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ona

De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 6, se obtuvo el compuesto objetivo a partir de ácido 3-(6,7-dibromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propionico. El rendimiento fue 88 %.

p.f.: 224-226°C (recristalizado en cloroformo/éter isopropílico)

RMN (CDCl₃) δ : 2,72 (2H, t, J=5,9Hz), 3,05 (2H, t, J=5,9Hz), 3,55 (2H, t, J=9,0Hz), 4,79 (2H, t, J=9,0Hz).

Ejemplo de referencia 18

1,2,6,7-tetrahidro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ona

Se añadió 5 % paladio-carbono (50 % acuoso, 2,9 g) y acetato de sodio (17,9 g, 0,22 mol) a una disolución de 4,5-dibromo-1,2,6,7-tetrahidro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ona (29,0 g, 87,4 mmol) en ácido acético (550 ml), y la mezcla se redujo catalíticamente en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ordinaria y presión ordinaria. Después de la absorción de la cantidad de hidrógeno calculada, el paladio-carbono se separó por filtración y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y agua, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 15:88) para dar el compuesto objetivo. El rendimiento fue 13,5 g (89 %).

p.f.: 133-134°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl₃) δ : 2,68 (2H, t, J=5,9Hz), 3,08 (2H, t, J=5,9Hz), 3,47 (2H, t, J=8,8Hz), 4,65 (2H, t, J=8,8Hz), 7,01 (1H, d, J=8,1Hz), 7,21 (1H, d, J=8,1Hz).

Análisis elemental para C₁₁H₁₀O₂:

Calculado: C 75,84; H 5,79

Encontrado: C 75,69; H 5,79.

Ejemplo de referencia 19

(E)-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ilideno)acetonitrilo

De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 7, el compuesto objetivo se obtuvo a partir de 1,2,6,7-tetrahidro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ona y cianometilfosfonato de dietilo. El rendimiento fue 60 %.

p.f.: 149-151°C (recristalizado en metanol)

RMN (CDCl₃) δ : 3,00-3,20 (4H, m), 3,31 (2H, t, J=8,8Hz), 4,67 (2H, t, J=8,8Hz), 5,45 (1H, t, J=2,4Hz), 6,86 (1H, d, J=8,1Hz), 7,11 (1H, d, J=8,1Hz).

Análisis elemental para C₁₃H₁₁NO:

Calculado: C 79,17; H 5,62; N 7,10

Encontrado: C 79,21; H 5,82; N 7,18.

5 Ejemplo de referencia 20

Hidrocloreuro de (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina

10 Un autoclave (200 ml) Hastelloy se cargó con (E)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ilideno)etilamina (1,00 g, 5,00 mmol), $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(\text{R})\text{-BINAP}]_2\text{NEt}_3$ (21,0 mg) y metanol (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se introdujo en el recipiente hidrógeno gaseoso hasta una presión de 100 atmósferas. La mezcla se agitó durante 20 horas a 50°C. El sistema de reacción se despresurizó hasta condiciones normales, seguido de la determinación de la conversión y de la pureza óptica del producto, (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina, por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento. La conversión fue 100 % y la pureza óptica fue 88,8 % e.e.

20 Se añadió tolueno (10 ml) al residuo (1,02 g) obtenido por concentración a presión reducida. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, a la que se añadió, mientras se agitaba, ácido clorhídrico al 2 % (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y se concentró a presión reducida para dar el residuo (1,21 g). El concentrado se disolvió en metanol (5 ml), al que se añadió acetona (10 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se sometió a continuación a filtración para recoger el compuesto del título (0,64 g). Adicionalmente, el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado (0,34 g) se recrystalizó en una mezcla de metanol (1,5 ml) y acetona (3,0 ml) para dar el compuesto del título (0,17 g, rendimiento total 0,81 g, rendimiento 68 %). Este hidrocloreuro se procesó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 5 % para dar (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina. La pureza óptica del producto se determinó por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento, que fue 100 % e.e.

Ejemplo de referencia 21

30 *(S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina*

35 Un autoclave (200 ml) Hastelloy se cargó con (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina (0,20 g, 1,00 mmol), $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(\text{R})\text{-BINAP}]_2\text{NEt}_3$ (0,42 g), metanol (20 ml) y cloruro de metileno (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 50°C, seguido de la introducción de hidrógeno gaseoso en el recipiente hasta una presión de 50 atmósferas. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 50°C, y se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente y se despresurizó hasta presión normal. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de (E)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ilideno)etilamina (20,0 g, 99,4 mmol) en metanol (30 ml). En el recipiente de reacción se introdujo de nuevo hidrógeno gaseoso hasta 100 atmósferas de presión. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a 55°C. La presión en el recipiente se cambió a normal, a continuación se determinó la conversión y la pureza óptica del producto, (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento. La conversión fue 100 % y la pureza óptica fue 90,3 % e.e.

45 Ejemplo de referencia 22

(S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina

50 Un autoclave (200 ml) Hastelloy se cargó con (E)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ilideno)etilamina (0,50 g, 2,50 mmol), $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(\text{R})\text{-T-BINAP}]_2\text{NEt}_3$ (5,0 mg) y metanol (5 ml) en atmósfera de nitrógeno, seguido de la introducción de hidrógeno gaseoso hasta una presión de 100 atmósferas. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a 50°C. La presión en el recipiente se cambió a normal y se determinó la conversión y la pureza óptica del producto, (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina, por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento. La conversión fue 100 % y la pureza óptica fue 74,0 % e.e.

Ejemplos de referencia 23 a 25

60 Solo el catalizador en el Ejemplo de referencia 22 fue reemplazado por $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(\text{R})\text{-BINAP}]$, $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(\text{R})\text{-T-BINAP}]$ o $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(\text{R})\text{-DM-BINAP}]_2\text{NEt}_3$, y la hidrogenación se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 22 para obtener los siguientes resultados:

100
172

ES 2 175 350 T3

	Catalizador	Conversión	Pureza óptica
5	Ej. R. 23 Ru(OCOCH ₃) ₂ [(R)-BINAP]	100 %	75,4 % e.e.
	Ej. R. 24 Ru(OCOCH ₃) ₂ [(R)-T-BINAP]	100 %	74,0 % e.e.
	Ej. R. 25 Ru ₂ Cl ₄ [(R)-DM-BINAP] ₂ NEt ₃	100 %	36,4 % e.e.

Para la determinación de la conversión y la pureza óptica por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento en los Ejemplos de referencia 20 a 25, se emplearon las siguientes condiciones:

Cromatografía de líquidos de alto rendimiento: SHIMAZU SCL-10A

Columna: ULTRON ES-OVM (4,6 mm x 150 mm, SHINWA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

Fase móvil: 40 mmol/l KH₂PO₄ aq. sol./etanol = 90/10 (pH = 7,5 NaOH).

Longitud de onda: UV 280 nm

Caudal: 1,0 ml/min

Ejemplo de referencia 26

(E)-(6-metoxiindan-1-ilideno)acetonitrilo

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 7, se produjo el compuesto del título a partir de dietil-6-metoxi-indanona y cianometilfosfonato de dietilo (rendimiento 73 %).

p.f.: 92-95°C (recristalizado en acetato de etilo)

RMN (CDCl₃) δ: 2,97-3,20 (4H, m), 3,84 (3H, s), 5,61 (1H, t, J=2,6Hz), 6,95-7,03 (2H, m), 7,26 (1H, dd, J=0,7 & 8,1Hz).

Análisis elemental para C₁₂H₁₁NO:

Calculado: C 77,81; H 5,99; N 7,56

Encontrado: C 77,79; H 6,01; N 7,58.

Ejemplo de referencia 27

Hidrocloreuro de (E)-2-(6-metoxiindan-1-ilideno)etilamina

A una disolución de (E)-2-(6-metoxiindan-1-ilideno)acetonitrilo (5,0 g, 27 mmol) en etanol (50 ml) se añadió una disolución saturada de amoníaco/etanol (250 ml) y cobalto Raney (10 g). La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (5 kgf/cm²). El cobalto Raney se separó por filtración y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para dar (E)-2-(6-metoxiindan-1-ilideno)etilamina. Este residuo aceitoso se disolvió en etanol (20 ml). La disolución se enfrió a -40°C, y se le añadió una disolución saturada de cloruro de hidrógeno/etanol. El precipitado cristalino resultante se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (rendimiento 4,3 g. 71 %).

p.f.: 177-179°C

RMN (d₆-DMSO, D₂O) δ: 2,76-3,00 (4H, m), 3,40-3,65 (2H, m), 3,77 (3H, s), 5,89 (1H, t, J=7,5Hz), 6,85 (1H, dd, J=2,2 & 8,4Hz), 7,01 (1H, d, J=2,2Hz), 7,22 (1H, d, J=8,4Hz), 8,22 (2H, s ancho).

Análisis elemental para C₁₂H₁₅NO.HCl:

Calculado: C 63,85; H 7,14; N 6,21; Cl 15,71

Encontrado: C 63,53; H 6,85; N 6,16; Cl 15,40.

Ejemplo de referencia 28

(E)-N-[2-(6-metoxiindan-1-ilideno)etil]propionamida

5 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 12, se produjo el compuesto del título a partir de (E)-2-(6-metoxiindan-1-ilideno)etilamina y cloruro de propionilo (rendimiento 78 %).

p.f.: 129-131°C (recristalizado en acetato de etilo)

10 RMN (CDCl₃) δ : 1,18 (3H, t, J=7,5Hz), 2,24 (2H, q, J=7,5Hz), 2,73-2,86 (2H, m), 2,90-3,20 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,04 (2H, t, J=6,2Hz), 5,55 (1H, s ancho), 5,88 (1H, m), 6,79 (1H, dd, J=2,4 & 8,1Hz), 6,93 (1H, d, J=2,4Hz), 7,14 (1H, d, J=8,1Hz).

Análisis elemental para C₁₅H₁₉NO₂:

15 Calculado: C 73,44; H 7,81; N 5,71

Encontrado: C 72,91; H 7,81; N 5,58.

Ejemplo de referencia 29

20 *(S)-N-[2-(6-metoxiindan-1-il)etil]propionamida*

Se añadió (E)-N-[2-(6-metoxiindan-1-ilideno)etil]propionamida (3,5 g, 14,26 mmol) y Ru(OCOCH₃)₂[(S)-BINAP] (120 mg, 142 μ mol) a metanol absoluto (70 ml) desgasificado. La disolución se agitó durante 3 horas a 70°C en un autoclave (presión de hidrógeno de 90 atmósferas). La mezcla de reacción se sometió a análisis por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento con columna quiral para encontrar que el rendimiento asimétrico de (S)-N-[2-(6-metoxiindan-1-il)etil]propionamida era 95 % e.e., mientras que el rendimiento químico de él era 99 %.

30 La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo aceitoso resultante se purificó por medio de cromatografía en columna corta (gel de sílice, 7 g), seguido de recristalización en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (rendimiento 2,92 g, 83 %), cuya pureza óptica no era inferior de 99 % e.e. y la pureza química no era inferior de 99 %

35 $[\alpha]_D^{20} = -7,0^\circ$ (c 1.000, etanol)

p.f.: 76-77°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

40 RMN (CDCl₃) δ : 1,15 (3H, t, J=8Hz), 1,56-1,64 (1H, m), 1,72 (1H, qd, J=8 & 13Hz), 2,04 (1H, dtd, J=4, 8, 13Hz), 2,19 (2H, q, J=8Hz), 2,32 (1H, dtd, J=4, 8, 13Hz), 2,77 (1H, td, J=8 & 16Hz), 2,85 (1H, dtd, J=4, 8, 16Hz), 3,11 (1H, ddt, J=4, 8, 14Hz), 3,34 (3H, s), 3,37-3,41 (2H, m), 5,53 (1H, s ancho), 6,71 (1H, dd, J=2 & 8Hz), 6,75 (1H, d, J=2Hz), 7,10 (1H, d, J=8Hz).

Análisis elemental para C₁₅H₂₁NO₂:

45 Calculado: C 72,84; H 8,56; N 5,66

Encontrado: C 72,59; H 8,50; N 5,84.

Ejemplo de referencia 30

50 *(S)-N-[2-(5-bromo-6-metoxiindan-1-il)etil]propionamida*

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 4, se produjo el compuesto del título a partir de (S)-N-(6-metoxiindan-1-il)etil]propionamida y bromo (rendimiento 86 %).

55 $[\alpha]_D^{20} = +5,2^\circ$ (c 1.000, etanol)

p.f.: 105-107°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

60 RMN (CDCl₃) δ : 1,16 (3H, t, J=7,7Hz), 1,49-1,81 (2H, m), 1,98-2,41 (2H, m), 2,21 (2H, q, J=7,7Hz), 2,69-2,98 (2H, m), 3,00-3,20 (1H, m), 3,39 (2H, q, J=7,3Hz), 3,88 (3H, s), 5,48 (1H, s ancho), 6,78 (1H, s), 7,37 (1H, s).

Análisis elemental para C₁₅H₂₀BrNO₂:

Calculado: C 55,23; H 6,18; N 4,29

Encontrado: C 55,15; H 6,18; N 4,25.

Ejemplo de referencia 31

(S)-N-[2-(5-bromo-6-hidroxiindan-1-il)etil]propionamida

Una disolución de (S)-N-[2-(5-bromo-6-metoxiindan-1-il)etil]propionamida (56,7 g, 174 mmol) en diclorometano (400 ml) se enfrió hasta -30°C. A la disolución se añadió gota a gota lentamente tribromuro de boro (95,8 g, 382 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos mientras se mantenía a temperaturas que varían de -20 a -15°C. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, que se agitó adicionalmente durante 10 minutos a temperatura ambiente. La materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La disolución del extracto se lavó con una disolución acuosa saturada salina y agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de separación del disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (rendimiento 51,12 g, 94 %).

$[\alpha]_D^{20} = +2,7^\circ$ (c 1.001, etanol)

p.f.: 146-148°C (recristalizado en acetato de etilo)

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,16 (3H, t, J=7,5Hz), 1,50-1,80 (2H, m), 1,90-2,40 (1H, m), 2,20-2,40 (1H, m), 2,24 (2H, q, J=7,5Hz), 2,65-2,95 (2H, m), 3,00-3,18 (1H, m), 3,38 (2H, q, J=7,1Hz), 5,82 (1H, s ancho), 6,86 (1H, s), 7,27 (1H, s), oculto (1H).

Análisis elemental para $C_{14}H_{18}BrNO_2$:

Calculado: C 53,86; H 5,81; N 4,49

Encontrado: C 53,85; H 5,78; N 4,52.

Ejemplo de referencia 32

(S)-N-[2-(6-aliloxi-5-bromoindan-1-il)etil]propionamida

Una disolución de (S)-N-[2-(5-bromo-6-hidroxiindan-1-il)etil]propionamida (48,8 g, 156 mmol) en N,N-dimetilformamida (110 ml) se enfrió con hielo, y se le añade gradualmente hidruro de sodio (6,35 g, 172 mmol, 65 % de contenido). La mezcla se agitó durante alrededor de 15 minutos. Cuando cesó el burbujeo de hidrógeno gaseoso, se añadió bromuro de alilo (22,7 g, 188 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, y se neutralizó con ácido clorhídrico diluido. La materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La disolución del extracto se lavó con una disolución acuosa saturada salina y agua, y se secó a continuación sobre sulfato de magnesio, seguido de separación del disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (rendimiento 52,97 g, 96 %).

$[\alpha]_D^{20} = +3,7^\circ$ (c 1.003, etanol)

p.f.: 86-87°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,16 (3H, t, J=7,5Hz), 1,48-1,80 (2H, m), 1,90-2,40 (2H, m), 2,20 (2H, q, J=7,5Hz), 2,70-2,91 (2H, m), 3,00-3,20 (1H, m), 3,37 (2H, q, J=7,4Hz), 4,59 (2H, m), 5,25-5,60 (3H, m), 5,97-6,20 (1H, m), 6,76 (1H, s), 7,37 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{17}H_{22}BrNO_2$:

Calculado: C 57,96; H 6,29; N 3,98

Encontrado: C 57,91; H 6,28; N 4,04.

Ejemplo de referencia 33

(S)-N-[2-(7-alil-5-bromo-6-hidroxiindan-1-il)etil]propionamida

Una suspensión de (S)-N-[2-(6-aliloxi-5-bromoindan-1-il)etil]propionamida (50,75 g, 144 mmol) en N,N-dietilanolilina (150 ml) se agitó durante 2,5 horas a 200-205°C en atmósfera de argón. La mezcla

ES 2 175 350 T3

de reacción se enfrió, seguido de separación de N,N-dietilanilina por destilación a presión reducida para dejar un residuo aceitoso. Al residuo se añadió agua (50 ml), HCl 2N (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). La mezcla se sometió a extracción dos veces para extraer la materia orgánica. La disolución del extracto se lavó con una disolución acuosa saturada salina y agua, y se secó a continuación sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de separación del disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 7:3) para dar el compuesto del título (rendimiento 40,6 g, 80 %).

$[\alpha]_D^{20} = -51,3^\circ$ (c 1.003, etanol)

p.f.: 85-87°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,14 (3H, t, J=7,6Hz), 1,45-2,13 (4H, m), 2,18 (2H, q, J=7,6Hz), 2,68-3,65 (7H, m), 4,93-5,13 (2H, m), 5,41 (1H, s ancho), 5,49 (1H, m), 5,69-6,10 (1H, m), 7,20 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{17}H_{22}BrNO_2$:

Calculado: C 57,96; H 6,29; N 3,98; Br 22,68

Encontrado: C 57,95; H 6,22; N 4,00; Br 22,52.

Ejemplo de referencia 34

(S)-N-[2-(5-bromo-6-hidroxi-7-(2-hidroxietyl)indan-1-yl)etyl]propionamida

Una disolución de (S)-N-[2-(7-alil-5-bromo-6-hidroxiindan-1-yl)etyl]propionamida (588 mg, 1,67 mmol) en metanol (30 ml) se enfrió hasta alrededor de -70°C, y se le introdujo ozono durante 5 minutos. Después de confirmar la desaparición del material de partida, se añadió una cantidad en exceso de borohidruro de sodio en polvo (510 mg, 13,4 mmol) a la mezcla de reacción a alrededor de -70°C para descomponer el ozónido. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, y se neutralizó con ácido clorhídrico diluido, seguido de la extracción de la materia orgánica con una mezcla de acetato de etilo:butanol = 1:1. La disolución del extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y de ella se separó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se lavó a continuación con éter dietílico para dar el compuesto del título (rendimiento 0,59 g, 99 %).

$[\alpha]_D^{20} = -43,7^\circ$ (c 1.002, etanol)

p.f.: 85-87°C (recristalizado en acetato de etilo/metanol)

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,13 (3H, t, J=7,5Hz), 1,40-2,10 (4H, m), 2,17 (2H, q, J=7,5Hz), 2,62-3,01 (4H, m), 3,07-3,22 (1H, m), 3,28 (2H, q, J=6,8Hz), 3,89 (2H, s ancho), 5,47 (1H, t, J=3,7Hz), 6,31 (1H, s ancho), 7,20 (1H, s), 9,07 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{16}H_{22}BrNO_3$:

Calculado: C 53,94; H 6,22; N 3,93; Br 22,43

Encontrado: C 53,97; H 6,09; N 3,97; Br 22,40.

Ejemplo de referencia 35

(S)-N-[2-(6-hidroxi-7-(2-hidroxietyl)indan-1-yl)etyl]propionamida

Una suspensión en metanol de (S)-N-[2-(5-bromo-6-hidroxi-7-(2-hidroxietyl)indan-1-yl)etyl]propionamida (590 mg, 1,66 mmol), trietilamina (184 mg, 1,82 mmol) y 5 % paladio-carbono (100 mg) se sometió a reducción catalítica en atmósfera de hidrógeno. En el momento en el que se absorbió el volumen calculado de hidrógeno, se separó el catalizador por filtración. El filtrado se hizo débilmente ácido con ácido clorhídrico diluido, seguido de extracción de la materia orgánica con una mezcla de acetato de etilo:butanol = 1:1. La disolución del extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación se separó el disolvente por destilación a presión reducida, seguido de lavado con éter dietílico para dar el compuesto del título (rendimiento 0,42 g, 91 %).

$[\alpha]_D^{20} = -69,7^\circ$ (c 1.002, etanol)

p.f.: 144-146°C (recristalizado en acetato de etilo/metanol)

RMN (CDCl₃) δ : 1,12 (3H, t, J=7,7Hz), 1,45-2,10 (4H, m), 2,16 (2H, q, J=7,7Hz), 2,60-3,00 (4H, m), 3,10-3,23 (1H, m), 3,29 (2H, q, J=6,8Hz), 3,86 (2H, q, J=5,5Hz), 5,00 (1H, t, J=4,4Hz), 6,41 (1H, s ancho), 6,69 (1H, d, J=7,9Hz), 6,91 (1H, d, J=7,9Hz), 8,86 (1H, s).

5 Análisis elemental para C₁₆H₂₃NO₃:

Calculado: C 69,29; H 8,36; N 5,05

Encontrado: C 69,46; H 8,28; N 5,11.

10 Ejemplo de referencia 36

6,7-dimetoxi-1-indanona

15 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 18, se produjo el compuesto del título a partir de 4-bromo-6,7-dimetoxi-1-indanona (rendimiento 84 %) en forma de producto aceitoso.

RMN (CDCl₃) δ : 2,69 (2H, t, J=6,0Hz), 3,04 (2H, t, J=6,0Hz), 3,89 (3H, s), 4,00 (3H, s), 7,10 (1H, d, J=8,4Hz), 7,19 (1H, d, J=8,4Hz).

20 Ejemplo de referencia 37

(E)-6,7-dimetoxiindan-1-ilideno)acetonitrilo

25 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 7, se produjo el compuesto del título a partir de 6,7-dimetoxi-1-indanona en fosfonato de dietilcianometilo (rendimiento 81 %).

p.f.: 111-113°C (recristalizado en acetato de etilo)

30 RMN (CDCl₃) δ : 2,95-3,15 (4H, m), 3,87 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,24 (1H, t, J=2,4Hz), 6,95 (1H, d, J=8,6Hz), 7,00 (1H, d, J=8,6Hz).

Análisis elemental para C₁₃H₁₃NO₂:

35 Calculado: C 72,54; H 6,09; N 6,51

Encontrado: C 72,38; H 6,11; N 6,53.

40 Ejemplo de referencia 38

Hidrocioruro de 2-(6,7-dimetoxiindan-1-il)etilamina

A una suspensión de (E)-(6,7-dimetoxiindan-1-ilideno)acetonitrilo (1,8 g, 8,36 mmol) en etanol (10 ml) se añadió níquel Raney (2,5 g, W2) y disolución 4M de amonio/etanol (20 ml). La mezcla se agitó durante 6 horas en atmósfera de hidrógeno (de 405,3 a 506,625 kPa). La mezcla de reacción se sometió a filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en etanol (50 ml), al que se añadió 5 % Pd-C (0,2 g, 50 % acuoso). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (presión normal). La mezcla de reacción se sometió a filtración, y el filtrado se concentró para dejar (E)-2-(6,7-dimetoxiindan-1-il)etilamina. El compuesto se disolvió en etanol (2 ml), al que se añadió una disolución saturada de cloruro de hidrógeno/etanol. El precipitado cristalino resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (rendimiento 1,68 g, 78 %).

p.f.: 141-143°C (recristalizado en etanol)

55 RMN (d₆-DMSO) δ : 1,59-1,83 (2H, m), 1,95-2,26 (2H, m), 2,60-2,94 (4H, m), 3,21-3,41 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,76 (3H, s), 6,83 (1H, d, J=8,4Hz), 6,89 (1H, d, J=8,4Hz), 7,99 (2H, s ancho).

Análisis elemental para C₁₈H₁₉NO₂.HCl:

60 Calculado: C 60,58; H 7,82; N 5,43; Cl 13,75

Encontrado: C 60,03; H 7,55; N 5,66; Cl 14,11.

Ejemplo de referencia 39

N-[2-(6,7-dimetoxiindan-1-il)etil]acetamida

5 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 12, se produjo el compuesto del título a partir de 2-(6,7-dimetoxiindan-1-il)etilamida y cloruro de acetilo (rendimiento 83 %)

p.f.: 79-81°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

10 RMN (CDCl₃) δ: 1,70-1,93 (3H, m), 1,95 (3H, s), 2,15-2,36 (1H, m), 2,67-3,21 (3H, s), 3,25-3,53 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,90 (1H, s ancho), 6,75 (1H, d, J=8,1Hz), 6,91 (1H, d, J=8,1Hz).

Análisis elemental para C₁₅H₂₁NO₃:

15 Calculado: C 68,42; H 8,94; N 5,32

Encontrado: C 68,16; H 7,78; N 5,35.

Ejemplo de referencia 40

20 *N*-[2-(6,7-dimetoxiindan-1-il)etil]propionamida

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 12, se produjo el compuesto del título a partir de 2-(6,7-dimetoxiindan-1-il)etilamida y cloruro de propionilo (rendimiento 86 %)

25 p.f.: 90-92°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

30 RMN (CDCl₃) δ: 1,14 (3H, t, J=7,7Hz), 1,70-1,94 (3H, m), 2,10-2,36 (1H, m), 2,18 (2H, q, J=7,7Hz), 2,65-3,20 (3H, m), 3,25-3,55 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,90 (1H, s ancho), 6,75 (1H, d, J=8,0Hz), 6,90 (1H, d, J=8,0Hz).

Análisis elemental para C₁₆H₂₃NO₃:

Calculado: C 69,29; H 8,36; N 5,05

35 Encontrado: C 69,23; H 8,09; N 5,14.

Ejemplo de referencia 41

N-[2-(6,7-dimetoxiindan-1-il)etil]butiramida

40 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 12, se produjo el compuesto del título a partir de 2-(6,7-dimetoxiindan-1-il)etilamida y cloruro de butirilo (rendimiento 84 %)

p.f.: 66-68°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

45 RMN (CDCl₃) δ: 0,94 (3H, t, J=7,3Hz), 1,57-1,95 (5H, m), 2,10-2,35 (1H, s), 2,13 (2H, t, J=7,3Hz), 2,66-3,20 (3H, m), 3,26-3,55 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,87 (1H, s ancho), 6,75 (1H, d, J=8,1Hz), 6,90 (1H, d, J=8,1Hz).

50 Análisis elemental para C₁₇H₂₅NO₃:

Calculado: C 70,07; H 8,65; N 4,81

Encontrado: C 69,84; H 8,43; N 4,80.

55 Ejemplo de referencia 42

N-[2-(6,7-dihidroxiindan-1-il)etil]propionamida

60 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31, se produjo el compuesto del título a partir de *N*-[2-(6,7-dimetoxiindan-1-il)etil]propionamida (rendimiento 73 %)

p.f.: 98-101°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

106
178

ES 2 175 350 T3

RMN (CDCl₃) δ : 1,21 (3H, t, J=7,5Hz), 1,60-1,98 (3H, m), 2,10-2,30 (1H, m), 2,31 (2H, q, J=7,5Hz), 2,60-3,15 (3H, m), 3,22-3,40 (1H, m), 3,52-3,75 (1H, m), 5,95 (1H, s), 6,01 (1H, s ancho), 6,63 (1H, d, J=7,9Hz), 6,74 (1H, d, J=7,9Hz), 9,62 (1H, s).

5 Análisis elemental para C₁₄H₁₉NO₃:

Calculado: C 67,45; H 7,68; N 5,62

Encontrado: C 67,35; H 7,60; N 5,66.

10 Ejemplo de referencia 43

N-[2-(6,7-dihidroxiindan-1-il)etil]butiramida

15 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31, se produjo el compuesto del título a partir de N-[2-(6,7-dimetoxiindan-1-il)etil]butiramida (rendimiento 92 %) en forma de un producto aceitoso.

20 RMN (CDCl₃) δ : 0,96 (3H, t, J=7,5Hz), 1,60-2,00 (5H, m), 2,10-2,30 (1H, m), 2,23 (2H, t, J=7,5Hz), 2,60-2,78 (1H, m), 2,80-3,00 (1H, m), 3,03-3,21 (1H, m), 3,22-3,40 (1H, m), 3,42-3,61 (1H, m), 6,20 (1H, s ancho), 6,38 (1H, s ancho), 6,62 (1H, d, J=7,7Hz), 6,74 (1H, d, J=7,7Hz), 9,13 (1H, s ancho).

Ejemplo de referencia 44

25 *6-metoxi-7-nitro-1-indanona*

30 A una disolución de 6-metoxi-1-indanona (30,0 g, 185 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (130 ml) se añadió una disolución de nitrato de potasio (24,3 g, 0,24 mol) en ácido sulfúrico concentrado (100 ml), mientras se mantiene la temperatura interior por debajo de 0°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a la misma temperatura, y se vertió a continuación en hielo-agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La disolución del extracto se lavó con agua y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó a continuación sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de separación del disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (rendimiento 21,7 g, 58 %)

35 p.f.: 155-158°C

RMN (CDCl₃) δ : 2,78 (2H, t, J=5,6Hz), 3,13 (2H, t, J=5,6Hz), 3,94 (3H, m), 7,34 (1H, d, J=8,4Hz), 7,56 (1H, d, J=8,4Hz).

40 Ejemplo de referencia 45

(E)-(6-metoxi-7-nitroindan-1-ilideno)acetonitrilo

45 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 7, se produjo el compuesto del título a partir de 6-metoxi-7-nitro-1-indanona y fosfonato de dietilcianometilo (rendimiento 84 %).

p.f.: 138-141°C (recristalizado en acetato de etilo/éter isopropílico)

50 RMN (CDCl₃) δ : 3,00-3,20 (4H, m), 3,92 (3H, s), 5,42 (1H, t, J=2,6Hz), 7,14 (1H, d, J=8,6Hz), 7,43 (1H, d, J=8,6Hz).

Ejemplo de referencia 46

55 *(E)-(7-amino-6-metoxindan-1-ilideno)acetonitrilo*

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se produjo el compuesto del título a partir de (E)-(6-metoxi-7-nitroindan-1-ilideno)acetonitrilo (rendimiento 79 %).

60 p.f.: 119-121°C (recristalizado en hexano/acetato de etilo)

RMN (CDCl₃) δ : 2,90-3,20 (4H, m), 3,87 (3H, s), 4,23 (2H, s ancho), 5,60 (1H, t, J=2,2Hz), 6,69 (1H, d, J=8,0Hz), 6,84 (1H, d, J=8,0Hz).

Ejemplo de referencia 47

N-[2-(7-amino-6-metoxiindan-1-il)etil]acetamida

5 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 38, se produjo 2-(7-amino-6-metoxiindan-1-il)etilamina a partir de (E)-(7-amino-6-metoxindan-1-ilideno)acetonitrilo. El producto en bruto obtenido de este modo se usó, sin purificación adicional, para la reacción descrita a continuación. Se suspendió hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,3 g, 17,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (2,2 g, 14,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml). A la suspensión se añadió, con enfriamiento con hielo, ácido acético (0,65 ml). Esta mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente, y se enfrió de nuevo con hielo. A la mezcla se añadió gota a gota una disolución de la anteriormente mencionada 2-(7-amino-6-metoxiindan-1-il)etilamina en bruto en N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se vertió en agua. La mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. De la capa orgánica se extrajo el hidrocloreuro con ácido clorhídrico 2N. A continuación, la capa acuosa obtenida de este modo se ajustó a pH 10 con una disolución 4N de hidróxido de sodio. De la capa acuosa se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de separación del disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:etanol = 10:1) para dar el compuesto del título (rendimiento 1,6 g, 66 %).

20 p.f.: 94-97°C (recristalizado en hexano/éter isopropílico)

RMN (CDCl₃) δ: 1,60-2,10 (6H, m), 2,20 (1H, m), 2,74 (1H, m), 2,92 (1H, m), 3,18 (1H, m), 3,32 (2H, q, J=5,0Hz), 3,78 (2H, s ancho), 3,83 (3H, s), 5,70 (1H, s ancho), 6,59 (1H, d, J=8,0Hz), 6,60 (1H, d, J=8,0Hz).

Ejemplo de referencia 48

N-[2-(7-amino-6-metoxiindan-1-il)etil]propionamida

30 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 47, se produjo el compuesto del título a partir de (E)-(7-amino-6-metoxiindan-1-ilideno)acetonitrilo y ácido propiónico (rendimiento 40 %).

35 p.f.: 71-73°C (recristalizado en acetato de etilo/éter isopropílico)

RMN (CDCl₃) δ: 1,09 (3H, t, J=7,5Hz), 1,6-2,0 (3H, m), 2,12 (1H, q, J=7,5Hz), 2,25 (1H, m), 2,7-3,2 (3H, m), 3,34 (2H, q, J=5,0Hz), 3,80 (2H, s ancho), 3,83 (3H, s), 5,67 (1H, s ancho), 6,59 (1H, d, J=8,0Hz), 6,66 (1H, d, J=8,0Hz).

40 Ejemplo de referencia 49

N-[2-(7-amino-6-metoxiindan-1-il)etil]butiramida

45 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 47, se produjo el compuesto del título a partir de (E)-(7-amino-6-metoxiindan-1-ilideno)acetonitrilo y ácido butírico (rendimiento 71 %).

p.f.: 65-68°C (recristalizado en acetato de etilo/éter isopropílico)

50 RMN (CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J=7,3Hz), 1,50-2,40 (8H, m), 2,60-3,20 (3H, m), 3,34 (2H, q, J=5,1Hz), 3,80 (2H, s ancho), 3,83 (3H, s), 5,67 (1H, s ancho), 6,59 (1H, d, J=8,2Hz), 6,66 (1H, d, J=8,2Hz).

Ejemplo de referencia 50

Hidrocloreuro de N-[2-(7-amino-6-hidroxiindan-1-il)etil]acetamida

55 A una disolución de *N*-[2-(7-amino-6-metoxiindan-1-il)etil]acetamida (1,1 g, 4,4 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió gota a gota gradualmente tribromuro de boro (2,1 ml, 22,1 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, y se sometió a extracción con 10 % metanol/cloroformo. La disolución del extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de separación del disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 10:1) para dar *N*-[2-(7-amino-6-hidroxiindan-1-il)etil]acetamida (rendimiento 630 mg, 61 %). Una porción del producto

se disolvió en etanol, al que se le añadió una disolución saturada de ácido clorhídrico/etanol. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El precipitado cristalino resultante se recrystalizó en etanol para dar el compuesto del título.

5 p.f.: 225-228°C (recrystalizado en etanol)

RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,30-1,80 (2H, m), 1,83 (3H, s), 1,90-2,20 (2H, m), 2,60-3,50 (5H, m), 6,79 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 6,99 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,96 (1H, s ancho), 10,32 (1H, s ancho), oculto (2H).

10 Ejemplo de referencia 51

N-[2-(7-amino-6-hidroxiindan-1-il)etil]propionamida

15 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 50, se produjo el compuesto del título a partir de *N*-[2-(7-amino-6-metoxiindan-1-il)etil]propionamida (rendimiento 88 %) en forma de un producto aceitoso.

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,11 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 1,60-2,00 (3H, m), 2,14 (2H, q, $J=7,5$ Hz), 2,23 (1H, m), 2,70-2,90 (2H, m), 3,19 (1H, m), 3,34 (2H, q, $J=5,1$ Hz), 4,10 (2H, s ancho), 5,69 (1H, s ancho), 6,52 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 6,60 (1H, d, $J=7,6$ Hz), oculto (1H).

20 Ejemplo de referencia 52

N-[2-(7-amino-6-hidroxiindan-1-il)etil]butiramida

25 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 50, se produjo el compuesto del título a partir de *N*-[2-(7-amino-6-metoxiindan-1-il)etil]butiramida (rendimiento 89 %) en forma de un producto aceitoso.

30 RMN ($CDCl_3$) δ : 0,90 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,50-1,90 (6H, m), 2,04 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,23 (1H, m), 2,60-2,90 (2H, m), 3,10-3,40 (3H, m), 4,40 (2H, s ancho), 5,86 (1H, s ancho), 6,50 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 6,62 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

Ejemplo de referencia 53

35 *N*-[2-(5-bromo-6-(2-propinil)oxiindan-1-il)etil]propionamida

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 32, se produjo el compuesto del título a partir de *N*-[2-(5-bromo-6-hidroxiindan-1-il)etil]propionamida y bromuro de propargilo (rendimiento 99 %).

40 p.f.: 104-107°C (recrystalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,16 (3H, t, $J=7,6$ Hz), 1,50-2,40 (6H, m), 2,55 (1H, t, $J=2,3$ Hz), 2,7-3,2 (3H, m), 3,38 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 4,76 (2H, d, $J=2,3$ Hz), 5,48 (1H, s ancho), 6,93 (1H, s), 7,38 (1H, s).

45 Ejemplo de referencia 54

N-[2-(6-aliloxi-5-bromoindan-1-il)etil]propionamida

50 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 32, se produjo el compuesto del título a partir de *N*-[2-(5-bromo-6-hidroxiindan-1-il)etil]propionamida y bromuro de alilo (rendimiento 93 %).

55 RMN ($CDCl_3$) δ : 1,16 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 1,60-2,20 (4H, m), 2,32 (2H, q, $J=7,5$ Hz), 2,6-3,2 (3H, m), 3,32 (2H, q, $J=5,3$ Hz), 4,60 (2H, d, $J=4,6$ Hz), 5,28 (1H, d, $J=10,6$ Hz), 5,43 (1H, s), 5,52 (1H, s ancho), 6,05 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,35 (1H, s).

Ejemplo de referencia 55

N-[2-(5-bromo-6-(2-metil-2-propenil)oxiindan-1-il)etil]propionamida

60 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 32, se produjo el compuesto del título a partir de *N*-[2-(5-bromo-6-hidroxiindan-1-il)etil]propionamida y cloruro de metalilo (rendimiento 84 %).

p.f.: 105-108°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl₃) δ: 1,16 (3H, t, J=7,6Hz), 1,86 (3H, s), 1,9-2,4 (6H, m), 2,80 (2H, m), 3,08 (1H, m), 3,38 (2H, q, J=7,6Hz), 4,47 (2H, s), 5,00 (1H, s), 5,17 (1H, s), 5,40 (1H, s ancho), 6,76 (1H, s), 7,37 (1H, s).

Ejemplo de referencia 56

N-[2-(7-alil-5-bromo-6-hidroxiindan-1-il)etil]propionamida

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 33, se produjo el compuesto del título a partir de N-[2-(5-bromo-6-aliloxiindan-1-il)etil]propionamida (rendimiento 87%), en forma de un producto aceitoso.

RMN (CDCl₃) δ: 1,14 (3H, t, J=7,6Hz), 1,50-2,10 (4H, m), 2,18 (2H, q, J=7,6Hz), 2,70-3,70 (7H, m), 4,90-5,20 (2H, m), 5,41 (1H, s ancho), 5,49 (1H, s), 5,90-6,20 (1H, m), 7,20 (1H, s).

Ejemplo de referencia 57

N-[2-(5-bromo-6-hidroxi-7-(2-metil-2-propenil)indan-1-il)etil]propionamida

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 33, se produjo el compuesto del título a partir de N-[2-(5-bromo-6-(2-metil-2-propenil)oxiindan-1-il)etil]propionamida (rendimiento 91%).

p.f.: 89-91°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl₃) δ: 1,14 (3H, t, J=7,6Hz), 1,40-1,80 (2H, m), 1,80 (3H, s), 1,90-2,10 (2H, m), 2,17 (2H, q, J=7,6Hz), 2,60-3,50 (7H, m), 4,49 (1H, s), 4,79 (1H, s), 5,32 (1H, s ancho), 5,47 (1H, s).

Ejemplo de referencia 58

(*R*)-*N*-[2-(6-metoxiindan-1-il)etil]acetamida

Una disolución preparada añadiendo metanol absoluto desgasificado (70 ml) a (E)-N-[2-(6-metoxiindan-1-ilideno)etil]acetamida (119,0 mg, 0,515 mmol) y Ru(OCOCH₃)[(R)-BINAP] (40 mg, 50 μmol) se transfirió a un autoclave, que se agitó durante 6 horas a 50°C a presión de hidrógeno de 10.132,5 kPa. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía de líquidos de alto rendimiento usando una columna quiral para encontrar que el rendimiento asimétrico de (*R*)-N-[2-(6-metoxiindan-1-il)etil]acetamida fue 81% e.e. y el rendimiento químico fue 82%.

Ejemplo de referencia 59

(*S*)-*N*-[2-(6-etoxiindan-1-il)etil]propionamida

Una disolución preparada añadiendo metanol absoluto desgasificado (70 ml) a (E)-N-[2-(6-etoxiindan-1-ilideno)etil]propionamida (239,0 mg, 0,924 mmol) y Ru(OCOCH₃)[(S)-BINAP] (78 mg, 93 μmol) se transfirió a un autoclave, que se agitó durante 6 horas a 50°C a presión de vapor de 101,325 kPa. La mezcla de reacción se sometió a análisis por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento usando una columna quiral para encontrar que el rendimiento asimétrico de (*S*)-N-[2-(6-etoxiindan-1-il)etil]acetamida fue 95% e.e. y el rendimiento químico fue 88%.

Ejemplo de referencia 60

(*R*)-*N*-[2-(6-metoxiindan-1-il)etil]propionamida

Una disolución preparada añadiendo metanol absoluto desgasificado (70 ml) a (Z)-N-[2-(6-metoxiindan-1-ilideno)etil]propionamida (258,5 mg, 1,05 mmol) y Ru(OCOCH₃)[(S)-BINAP] (84 mg, 100 μmol) se transfirió a un autoclave, que se agitó durante 3 horas a 70°C a presión de hidrógeno de 101,325 kPa. La mezcla de reacción se sometió a análisis por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento usando una columna quiral para encontrar que el rendimiento asimétrico de (*R*)-N-[2-(6-metoxiindan-1-il)etil]propionamida fue 80% e.e. y el rendimiento químico fue 95%.

Ejemplo de referencia 61

(R)-N-[2-(6-metoxiindan-1-il)etil]propionamida

Una disolución preparada añadiendo 70 ml de metanol absoluto desgasificado a (Z)-N-[2-(6-metoxiindan-1-ilideno)etil]propionamida (245,5 mg, 1,0 mmol) y $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(\text{S})\text{-BINAP}]_2\text{NEt}_3$ (169 mg, 100 μmol) se transfirió a un autoclave, que se agitó durante 6 horas a 70°C a presión de hidrógeno de 101,325 kPa. La mezcla de reacción se sometió a análisis por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento usando una columna quiral para encontrar que el rendimiento asimétrico de (R)-N-[2-(6-metoxiindan-1-il)etil]propionamida fue 86 % e.e. y el rendimiento químico fue 82 %.

Ejemplo de referencia 62

6-hidroxi-7-nitro-indanona

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 45, se produjo el compuesto del título a partir de 6-hidroxi-1-indanona (rendimiento 61 %).

p.f.: 218-220°C (recristalizado en etanol/hexano)

RMN (CDCl_3) δ : 2,37 (2H, t, J=5,5Hz), 2,74 (2H, t, J=5,5Hz), 2,95 (1H, s), 6,95 (1H, d, J=8,4Hz), 7,15 (1H, d, J=8,4Hz).

Ejemplo de referencia 63

[(4-nitro-3-oxoindan-5-il)oxi]acetato de etilo

A una disolución de 6-hidroxi-7-nitro-1-indanona (8,0 g, 41 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió carbonato de potasio (11,7 g, 82 mmol). La mezcla se agitó con enfriamiento con hielo, y se le añadió gota a gota bromoacetato de etilo (5,5 ml, 50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación durante una hora a temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua, seguido de la extracción de la materia orgánica con acetato de etilo. La disolución del extracto se lavó con una disolución acuosa saturada salina y agua y se secó a continuación sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El precipitado cristalino resultante se recogió por filtración y se lavó con hexano para dar el compuesto del título (rendimiento 10,8 g, 94 %).

p.f.: 137-139°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, J=7,1Hz), 2,79 (2H, t, J=6,0Hz), 3,14 (2H, t, J=6,0Hz), 4,25 (2H, q, J=7,1Hz), 4,74 (2H, s), 7,25 (1H, d, J=8,4Hz), 7,55 (1H, d, J=8,4Hz).

Ejemplo de referencia 64

[(4-amino-3-oxoindan-5-il)oxi]acetato de etilo

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se produjo el compuesto del título a partir de [(4-nitro-3-oxoindan-5-il)oxi]acetato de etilo (rendimiento 98 %)

RMN (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, J=7,1Hz), 2,3-3,0 (4H, m), 4,28 (2H, q, J=7,1Hz), 4,61 (2H, s), 5,89 (2H, s ancho), 6,53 (1H, d, J=8,2Hz), 6,87 (1H, d, J=8,2Hz).

Ejemplo de referencia 65

7,8-dihidroindeno[5,4-b][1,4]oxacina-2,9(1H,3H)-diona

A una disolución de [(4-amino-3-oxoindan-5-il)oxi]acetato (8,7 g, 34,9 mmol) en tolueno (200 ml) se añadió t-butoxido de potasio (400 mg, 3,6 mmol). La mezcla se puso a reflujo durante 12 horas en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en agua, seguido de neutralización con ácido clorhídrico diluido. La materia orgánica se extrajo con acetato de etilo, que se lavó con una disolución acuosa saturada salina y agua, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título (rendimiento 4,8 g, 66 %).

p.f.: 136-139°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl₃) δ : 2,74 (2H, t, J=5,8Hz), 3,10 (2H, t, J=5,8Hz), 4,68 (2H, s), 7,01 (1H, d, J=7,2Hz), 7,17 (1H, d, J=7,2Hz), 9,52 (1H, s ancho).

5

Ejemplo de referencia 66

(E)-(1,2,3,7,8,9-hexahidro-2-oxoindeno[5,4-b][1,4]oxacin-9-ilideno)acetonitrilo

10 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 7, se produjo el compuesto del título a partir de 7,8-dihidroindeno[5,4-b][1,4]oxacina-2,9(1H,3H)-diona y cianometilfosfonato de dietilo (rendimiento 86 %)

p.f.: 158-161°C (recristalizado en cloroformo)

15

RMN (CDCl₃) δ : 3,00-3,20 (4H, m), 4,62 (2H, s), 5,62 (1H, t, J=2,3Hz), 6,97 (1H, d, J=8,2Hz), 7,06 (1H, d, J=8,2Hz), 8,07 (1H, s ancho).

Ejemplo de referencia 67

20

N-[2-(5-hidroxiindol-3-il)etil]propionamida

A una disolución de hidrocloreto de serotonina (10 g, 47,5 mmol) en agua (50 ml) se añadió, en atmósfera de argón, tetrahydrofurano (20 ml) y una disolución de carbonato de sodio (5,3 g) en agua
25 (20 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se le añadió anhídrido propiónico (6,2 g, 49,9 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a extracción con acetato de etilo. La disolución del extracto se lavó con HCl 1N, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua, y se secó y a continuación se concentró para dar el compuesto del título (rendimiento 10,0 g, 98,0 %) en forma de un producto aceitoso. Este compuesto se usó, sin refinar
30 adicionalmente, para la reacción subsecuente.

RMN (d₆-DMSO) δ : 1,01 (3H, t, J=7,6Hz), 2,09 (2H, q, J=7,6Hz), 2,73 (2H, t, J=7,2Hz), 3,30 (2H, q, J=7,2Hz), 3,72 (1H, s ancho), 6,61 (1H, dd, J=8,8 & 2,2Hz), 6,85 (1H, d, J=2,2Hz), 7,04 (1H, s), 7,15 (1H, d, J=8,8Hz), 7,91 (1H, t, J=7,2Hz), 10,45 (1H, s).

35

Ejemplo de referencia 68

N-[2-(5-aliloxiindol-3-il)etil]propionamida

40 Se añadió bromuro de alilo (11 g, 90,8 mmol) en atmósfera de argón, a una mezcla de N-[2-(5-hidroxiindol-3-il)etil]propionamida (20,0 g, 92,5 mmol), carbonato de cesio (31,6 g, 97 mmol) y N,N-dimetilformamida (150 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 50°C y se le añadió agua. El producto se extrajo con acetato de etilo. La disolución del extracto se lavó con agua y se secó. El disolvente a continuación se separó por destilación para dejar el compuesto del título (rendimiento
45 20,0 g, 79,4 %) en forma de un producto aceitoso. Este producto se usó, sin purificación adicional, para la subsecuente reacción.

RMN (CDCl₃) δ : 1,11 (3H, t, J=7,6Hz), 2,14 (2H, q, J=7,6Hz), 2,92 (2H, t, J=7,0Hz), 3,58 (2H, q, J=7,0Hz), 4,57 (2H, dt, J=5,6 & 1,6Hz), 5,28 (1H, dq, J=10,6 & 1,4Hz), 5,35 (1H, dq, J=17,2 & 1,4Hz), 5,61 (1H, t, J=7,0Hz), 6,10 (1H, m), 6,89 (1H, dd, J=8,8 & 2,2Hz), 6,99 (1H, d, J=2,2Hz), 7,05 (1H, d, J=2,6Hz), 7,25 (1H, d, J=8,8Hz), 8,33 (1H, s ancho).

50

Ejemplo de referencia 69

55

N-[2-(4-alil-5-hidroxiindol-3-il)etil]propionamida

Se disolvió N-[2,5-aliloxiindol-3-il)etil]propionamida (20,0 g, 73,4 mmol) en N,N-dietilanolilina (100 ml). La disolución se calentó durante 6 horas a 200°C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió. El disolvente separado a continuación se retiró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Esta disolución
60 se lavó con HCl 1N y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de secado y concentración. El concentrado se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 8:2) para dar 14,1 g (rendimiento 71 %) del compuesto del título.

RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,03 (3H, t, J=7,2Hz), 2,11 (2H, q, J=7,2Hz), 2,91 (2H, t, J=7,4Hz), 3,31 (2H, q, J=7,4Hz), 3,67 (2H, d, J=5,2Hz), 4,86 (1H, d, J=9,2Hz), 4,90 (1H, d, J=8,0Hz), 6,00 (1H, m), 6,68 (1H, d, J=8,4Hz), 7,02 (1H, d, J=8,4Hz), 7,87 (1H, t, J=5,0Hz), 8,35 (1H, s), 10,49 (1H, s), oculto (1H).

5 Ejemplo de referencia 70

N-[2-(4-alil-2,3-dihidro-5-hidroxiindol-3-il)etil]propionamida

10 A una disolución de N-[2-(4-alil-5-hidroxiindol-3-il)etil]propionamida (3,73 g, 14,3 mmol) en ácido acético (20 ml) se añadió cianoborohidruro de sodio (2,7 g, 43,0 mmol) porción a porción manteniendo la temperatura de reacción alrededor de 15°C. La mezcla se agitó durante 1 hora manteniendo la temperatura de 15 a 20°C y a continuación se vertió en agua. El producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, salmuera y agua, se
15 secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para dar el compuesto del título. Este compuesto se usó para la subsecuente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo de referencia 71

20 *N*-[2-(4-alil-1-formil-2,3-dihidro-5-hidroxiindol-3-il)etil]propionamida

Se mezcló ácido fórmico (3,3 g, 71,7 mmol) y anhídrido acético (7,32 g, 71,7 mmol) con enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se añadió una disolución de N-[2-(4-alil-2,3-dihidro-5-hidroxiindol-3-il)etil]propionamida en ácido fórmico (10 ml). La mezcla se agitó durante 1
25 hora con enfriamiento con hielo y se vertió en agua. El producto se extrajo con 10 % de metanol/acetato de etilo. El extracto se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, salmuera y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 9:1) para dar el compuesto del título (rendimiento 2,0 g, 46 % a partir de N-[2-(4-alil-5-hidroxiindol-3-il)etil]propionamida).

30 p.f.: 173-175°C (recristalizado en metanol/acetato de etilo)

RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,01 (3H, dt, J=1,6 & 7,6Hz), 1,30-1,50 (1H, m), 1,60-1,87 (1H, m), 2,08 (2H, dq, J=1,6 & 7,6Hz), 3,00-3,50 (5H, m), 3,60-4,10 (2H, m), 4,90-5,10 (2H, m), 5,80-6,04 (1H, m),
35 6,65 (1H, d, J=8,4Hz), 7,08, 7,59 (1H, d x 2, J=8,4Hz), 7,86 (1H, s ancho), 8,36, 8,85 (1H, s x 2), 9,17, 9,23 (1H, s x 2).

Análisis elemental para $C_{17}H_{22}N_2O_3$:

40 Calculado: C 67,53; H 7,33; N 9,26

Encontrado: C 67,25; H 7,26; N 9,25.

Ejemplo de referencia 72

45 *N*-[2-[1-formil-2,3-dihidro-5-hidroxi-4-(2-hidroxi)etil]indol-3-il]etil]propionamida

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 34, se produjo el compuesto del título a partir de N-[2-(4-alil-1-formil-2,3-dihidro-5-hidroxiindol-3-il)etil]propionamida en forma de un
50 producto aceitoso (rendimiento 66 %)

RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,00 (3H, dt, J=2,2 & 7,4Hz), 1,30-1,55 (1H, m), 1,58-2,02 (1H, m), 2,06 (2H, dq, J=2,2 & 7,4Hz), 2,50-2,80 (2H, m), 2,95-3,20 (2H, m), 3,22-4,00 (5H, m), 4,70-4,80 (1H, m),
55 6,62 (1H, d, J=8,4Hz), 7,05, 7,57 (1H, d x 2, J=8,4Hz), 7,81 (1H, s ancho), 8,36, 8,84 (1H, s x 2), 9,16, 9,21 (1H, s x 2).

Ejemplo de referencia 73

N-[2-(5-hidroxiindol-3-il)etil]butiramida

60 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 67, se produjo el compuesto del título a partir de hidrocloreto de serotonina y cloruro de butirilo en forma de un producto aceitoso (rendimiento 39 %).

RMN (d_6 -DMSO) δ : 0,86 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,49 (2H, sextete, $J=7,4$ Hz), 2,05 (2H, q, $J=7,4$ Hz), 2,72 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 3,29 (2H, q, $J=6,8$ Hz), 6,59 (1H, dd, $J=8,4$ & 1,8Hz), 6,83 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,03 (1H, s), 7,12 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,87 (1H, t, $J=7,4$ Hz), 8,59 (1H, s), 10,47 (1H, s).

5 Ejemplo de referencia 74

N-[2-(5-aliloxiindol-3-il)etil]butiramida

10 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 68, se produjo el compuesto del título a partir de N-[2-(5-hidroxiindol-3-il)etil]butiramida y bromuro de alilo en forma de un producto aceitoso (rendimiento 91 %).

15 RMN ($CDCl_3$) δ : 0,90 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,62 (2H, sextete, $J=7,4$ Hz), 2,09 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,92 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 3,61 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 4,57 (2H, d, $J=5,6$ Hz), 5,27 (1H, dq, $J=10,2$ & 1,4Hz), 5,43 (1H, dq, $J=17,2$ & 1,4Hz), 5,63 (1H, t, $J=7,0$ Hz), 5,80-6,20 (1H, m), 6,89 (1H, dd, $J=8,8$ & 2,2Hz), 6,98 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,05 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,25 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 8,37 (1H, s ancho).

Ejemplo de referencia 75

N-[2-(4-alil-5-hidroxiindol-3-il)etil]butiramida

20 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 69, se produjo el compuesto del título a partir de N-[2-(5-aliloxiindol-3-il)etil]butiramida en forma de un producto aceitoso (rendimiento 90 %).

25 RMN (d_6 -DMSO) δ : 0,88 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,54 (2H, sextete, $J=7,4$ Hz), 2,07 (2H, q, $J=7,4$ Hz), 2,90 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 3,31 (2H, q, $J=7,4$ Hz), 3,67 (2H, d, $J=5,2$ Hz), 4,86 (1H, dd, $J=9,2$ & 1,8Hz), 4,93 (1H, d, $J=1,4$ Hz), 5,80-6,20 (1H, m), 6,68 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,99 (1H, s), 7,02 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,90 (1H, t, $J=5,0$ Hz), 8,36 (1H, s), 10,49 (1H, s).

Ejemplo de referencia 76

30 *N-[2-(4-alil-2,3-dihidro-5-hidroxiindol-3-il)etil]butiramida*

35 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 70, se produjo el compuesto del título a partir de N-[2-(4-alil-5-hidroxiindol-3-il)etil]butiramida en forma de un producto aceitoso (rendimiento 84 %)

RMN (d_6 -DMSO) δ : 0,86 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,40-1,80 (4H, m), 2,06 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 3,00-3,70 (8H, m), 4,91-5,07 (2H, m), 5,80-6,01 (1H, m), 6,63 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 6,71 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,88 (1H, t, $J=5,5$ Hz), 9,13 (1H, s).

40 Ejemplo de referencia 77

N-[2-(4-alil-1-formil-2,3-dihidro-5-hidroxiindol-3-il)etil]butiramida

45 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 71, se produjo el compuesto del título a partir de N-[2-(4-alil-2,3-dihidro-5-hidroxiindol-3-il)etil]butiramida en forma de un producto aceitoso (rendimiento 75 %)

50 RMN (d_6 -DMSO) δ : 0,86 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,25-1,83 (4H, m), 2,04 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 3,00-3,40 (5H, m), 3,60-4,03 (2H, m), 4,90-5,10 (2H, m), 5,80-6,01 (1H, m), 6,64 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,08, 7,59 (1H, d x 2, $J=8,4$ Hz), 7,88 (1H, s ancho), 8,36, 8,85 (1H, s x 2), 9,17, 9,22 (1H, s x 2).

Análisis elemental para $C_{18}H_{24}N_2O_3$:

Calculado: C 68,33; H 7,65; N 8,85

55 Encontrado: C 68,17; H 7,65; N 8,99.

Ejemplo de referencia 78

N-[2-[1-formil-2,3-dihidro-5-hidroxi-4-(2-hidroxi)etil]indol-3-il]butiramida

60 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 34, se produjo el compuesto del título a partir de N-[2-(4-alil-1-formil-2,3-dihidro-5-hidroxiindol-3-il)etil]butiramida en forma de un producto aceitoso (rendimiento 69 %)

RMN (d_6 -DMSO) δ : 0,85 (3H, t, J=7,3Hz), 1,38-1,81 (4H, m), 2,03 (2H, t, J=7,3Hz), 2,50-2,82 (2H, m), 2,98-4,00 (7H, m), 4,74-4,83 (1H, m), 6,62 (1H, d, J=8,1Hz), 7,06, 7,57 (1H, d x 2, J=8,1Hz), 7,83 (1H, s ancho), 8,35, 8,83 (1H, s x 2), 9,17, 9,22 (1H, s x 2).

5 Ejemplo de referencia 79

(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metanol

A una disolución de 2,3-dihidrobenzofuran-5-carbaldehído (30,0 g, 0,202 mol) en metanol (150 ml) se
10 añadió borohidruro de sodio (3,83 g, 0,101 mol) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante
15 minutos a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con agua. El producto se extrajo con
acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó.
El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:1) para
dar el compuesto del título (rendimiento 27,6 g, 91 %) en forma de un producto aceitoso.

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,67 (1H, s), 3,20 (2H, t, J=8,6Hz), 4,57 (2H, t, J=8,6Hz), 4,58 (2H, s), 6,76 (1H,
d, J=8,0Hz), 7,10 (1H, d, J=8,0Hz), 7,22 (1H, s).

Ejemplo de referencia 80

5-bromoetil-2,3-dihidrobenzofurano

A una disolución de (2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metanol (29,0 g, 0,193 mol) en tetrahidrofurano (150
ml) se añadió tribromuro de fósforo (34,8 g, 0,129 mol) con enfriamiento con hielo-sal. La mezcla se
25 agitó durante 20 minutos y a continuación se vertió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo.
El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para dar el
compuesto del título (rendimiento 27,6 g, 91 %).

p.f.: 57-60°C

RMN ($CDCl_3$) δ : 3,20 (2H, t, J=8,8Hz), 4,51 (2H, s), 4,59 (2H, t, J=8,8Hz), 6,73 (1H, d, J=8,2Hz),
7,14 (1H, d, J=8,2Hz), 7,24 (1H, s).

Ejemplo de referencia 81

3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-fenilpropionato de etilo

A una disolución de hexametildisilazida de litio, preparada a partir de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano
(37,4 g, 0,232 mol), n-butilitio (127 ml, disolución de hexano 1,6M) y tetrahidrofurano (150 ml) se añadió
40 una disolución de fenilacetato de etilo (33,3 g, 0,203 mol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78°C. La mezcla se
agitó durante 15 minutos y a continuación se añadió una disolución de 5-bromoetil-2,3-dihidrobenzofuran
(41,0 g, 0,193 mol) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos adicionales, se
diluyó con agua y se calentó hasta temperatura ambiente. El producto se extrajo con acetato de etilo.
El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo
45 se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9:1) para dar el
compuesto del título en forma de un producto aceitoso (rendimiento 54,5 g, 95 %).

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,13 (3H, t, J=6,8Hz), 2,93 (1H, dd, J=6,2 & 13,8Hz), 3,14 (2H, t, J=8,8Hz), 3,32
(1H, dd, J=9,0 & 13,8Hz), 3,78 (1H, dd, J=6,2 & 9,0Hz), 4,00-4,15 (2H, m), 4,52 (2H, t, J=8,8Hz),
50 6,64 (1H, d, J=8,2Hz), 6,87 (1H, d, J=8,2Hz), 6,96 (1H, s), 7,21-7,38 (5H, m).

Ejemplo de referencia 82

3-(7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-fenilpropionato de etilo

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 4, se produjo el compuesto del
título a partir de ácido 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-fenilpropionico en forma de un producto aceitoso
(rendimiento 97 %).

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,15 (3H, t, J=7,2Hz), 2,89 (1H, dd, J=6,2 & 13,8Hz), 3,23 (2H, t, J=8,6Hz),
3,29 (1H, dd, J=8,8 & 13,8Hz), 3,75 (1H, dd, J=6,2 & 8,8Hz), 4,12 (1H, q, J=7,2Hz), 4,62 (2H, t,
J=8,6Hz), 6,87 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,30-7,32 (5H, m).

Ejemplo de referencia 83

3-(6,7-dibromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-fenilpropionato de etilo

5 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 15, se produjo el compuesto del título a partir de 3-(7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-fenilpropionato de etilo en forma de un producto aceitoso (rendimiento 35 %).

10 RMN (CDCl₃) δ : 1,14 (3H, t, J=7,0Hz), 3,11 (1H, dd, J=5,4 & 14,0Hz), 3,19 (2H, t, J=8,6Hz), 3,50 (1H, dd, J=9,4 & 14,0Hz), 3,96 (1H, dd, J=5,4 & 9,4Hz), 4,08 (2H, q, J=7,0Hz), 4,64 (2H, t, J=8,8Hz), 6,92 (1H, s), 7,28-7,32 (5H, m).

Ejemplo de referencia 84

Ácido 3-(6,7-dibromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-fenilpropiónico

15 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 5, se produjo el compuesto del título a partir de 3-(6,7-dibromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-fenilpropionato de etilo (rendimiento 56 %).

20 p.f.: 188-189°C (acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl₃) δ : 3,06-3,21 (3H, m), 3,50 (1H, dd, J=8,8 & 14,0Hz), 4,01 (1H, dd, J=5,8 & 8,8Hz), 4,63 (2H, t, J=8,8Hz), 6,85 (1H, s), 7,32 (5H, s), oculto (1H).

Ejemplo de referencia 85

25

4,5-dibromo-1,2,6,7-tetrahidro-7-fenil-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ona

30 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 6, se produjo el compuesto del título a partir de ácido 3-(6,7-dibromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-fenilpropiónico (rendimiento 81 %).

p.f.: 208-211°C

RMN (CDCl₃) δ : 3,19 (1H, dd, J=3,9 & 17,7Hz), 3,55 (2H, t, J=9,0Hz), 3,61 (1H, dd, J=8,3 & 17,7Hz), 3,92 (1H, dd, J=3,9 & 8,3Hz), 4,81 (2H, t, J=9,0Hz), 7,15-7,45 (5H, m).

Ejemplo de referencia 86

1,2,6,7-tetrahidro-7-fenil-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ona

40 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 18, se produjo el compuesto del título a partir de 4,5-dibromo-1,2,6,7-tetrahidro-7-fenil-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ona (rendimiento 70 %).

p.f.: 108-110°C

45 RMN (CDCl₃) δ : 3,12 (1H, dd, J=4,0 & 16,8Hz), 3,38 (2H, t, J=8,8Hz), 3,53 (1H, dd, J=8,1 & 16,8Hz), 3,79 (1H, dd, J=4,0 & 8,1Hz), 4,57 (2H, t, J=8,8Hz), 6,98 (1H, d, J=8,4Hz), 7,07-7,29 (6H, m).

Ejemplo de referencia 87

50 *(E)-(1,6,7,8-tetrahidro-7-fenil-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ilideno)acetonitrilo, y (1,6-dihidro-7-fenil-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)acetonitrilo*

A una disolución hirviendo de 1,2,6,7-tetrahidro-7-fenil-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ona (4,4 g, 17,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió la disolución de fosfonato-iluro, preparada a partir de cianometilfosfonato de dietilo (3,27 g, 18,5 mmol), hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60 %, 0,73 g, 18,5 mmol) y tetrahidrofurano (80 ml). La mezcla se puso a reflujo durante 1,5 horas. A esta disolución se añadió la misma cantidad de la disolución de fosfonato-iluro adicionalmente. La mezcla se puso a reflujo durante 30 minutos adicionales, se enfrió y a continuación se vertió en agua. El producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9:1), seguido de cristalización en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar la mezcla de (A) (E)-(1,6,7,8-tetrahidro-7-fenil-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ilideno)acetonitrilo, y (B) (1,6-dihidro-7-fenil-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)acetonitrilo. (A:B=1:2) (rendimiento 0,85 g, 18 %).

p.f: 123-126°C

RMN (CDCl₃) δ: (A) 3,03 (1H, dd, J=17,2 & 1,8Hz), 3,32 (2H, dt, J=11,4 & 2,2Hz), 3,59 (1H, dd, J=17,2 & 8,4Hz), 4,48 (1H, dt, J=8,4 & 1,8Hz), 4,68 (2H, t, J=11,4Hz), 5,53 (1H, d, J=1,8Hz), 6,91 (1H, d, J=8,0Hz), 7,10-7,60 (6H, m)

(B) 3,61 (2H, t, J=8,8Hz), 3,68 (2H, s), 3,75 (2H, s), 4,68 (2H, t, J=8,8Hz), 6,73 (1H, d, J=8,0Hz), 7,10-7,60 (6H, m).

Ejemplo 1

N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]acetamida

Se añadió disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (1,5 ml) y anhídrido acético (0,050 ml, 0,528 mmol) a una disolución de hidrobromuro de 2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina (0,10 g, 0,352 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo a continuación con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución salina saturada, a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en éter isopropílico/hexano para obtener 0,057 g (rendimiento: 66 %) del compuesto objetivo.

p.f.: 78-79°C

RMN (CDCl₃) δ: 1,53-2,12 (3H, m), 1,96 (3H, s), 2,20-2,38 (1H, m), 2,70-2,96 (2H, m), 3,02-3,40 (5H, m), 4,45-4,68 (2H, m), 5,46 (1H, s ancho), 6,62 (1H, d, J=8,0Hz), 6,96 (1H, d, J=8,0Hz).

Análisis elemental para C₁₅H₁₉NO₂:

Calculado: C 73,44; H 7,81; N 5,71

Encontrado: C 73,55; H 7,90; N 5,60.

Ejemplo 2

N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto objetivo a partir de hidrobromuro de 2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina y cloruro de propionilo. El rendimiento fue 78 %.

p.f.: 102-104°C (recrystalizado en éter isopropílico/hexano)

RMN (CDCl₃) δ: 1,14 (3H, t, J=7,6Hz), 1,55-2,38 (4H, m), 2,18 (2H, q, J=7,6Hz), 2,69-2,99 (2H, m), 3,02-3,40 (5H, m), 4,42-4,63 (2H, m), 5,61 (1H, s ancho), 6,62 (1H, d, J=7,8Hz), 6,95 (1H, d, J=7,8Hz).

Análisis elemental para C₁₆H₂₁NO₂:

Calculado: C 74,10; H 8,16; N 5,40

Encontrado: C 74,20; H 8,37; N 5,25.

Ejemplo 3

N-[2-(3,7,8,9-tetrahidropirano[3,2-e]indol-1-il)etil]acetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto objetivo a partir de 2-(3,7,8,9-tetrahidropirano[3,2-e]indol-1-il)etilamina y anhídrido acético. El rendimiento fue 54 %.

p.f.: 185-186°C (recrystalizado en metanol/éter isopropílico)

RMN (CDCl₃) δ: 1,96 (3H, s), 2,03-2,15 (2H, m), 3,09 (2H, t, J=6,8Hz), 3,20 (2H, t, J=6,8Hz), 3,56 (2H, q, J=6,4Hz), 4,18 (2H, t, J=7,0Hz), 5,60 (1H, s ancho), 6,73 (1H, d, J=8,8Hz), 6,96 (1H, d, J=2,2Hz), 7,09 (1H, d, J=8,8Hz), 7,98 (1H, s ancho).

Análisis elemental para C₁₅H₁₈N₂O₂:

Calculado: C 69,74; H 7,02; N 10,84

Encontrado: C 69,69; H 7,09; N 10,79.

5 Ejemplo 4

N-[2-(3,7,8,9-tetrahidropirano[3,2-*e*]indol-1-il)etil]propionamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto objetivo a partir de 2-(3,7,8,9-tetrahidropirano[3,2-*e*]indol-1-il)etilamina y cloruro de propionilo. El rendimiento fue 67 %.

p.f.: 147-148°C (recristalizado en metanol/éter isopropílico)

15 RMN (CDCl₃) δ: 1,14 (3H, t, J=7,6Hz), 2,02-2,16 (2H, m), 2,17 (2H, q, J=7,6Hz), 3,08 (2H, t, J=7,0Hz), 3,19 (2H, t, J=7,0Hz), 3,57 (2H, q, J=6,2Hz), 4,18 (2H, t, J=5,0Hz), 5,60 (1H, s ancho), 6,72 (1H, d, J=8,4Hz), 6,94 (1H, d, J=2,2Hz), 7,09 (1H, d, J=8,4Hz), 8,11 (1H, s ancho).

Análisis elemental para C₁₆H₂₀N₂O₂:

Calculado: C 70,56; H 7,40; N 10,29

20 Encontrado: C 70,69; H 7,54; N 10,27.

Ejemplo 5

25 *N*-[2-(3,7,8,9-tetrahidropirano[3,2-*e*]indol-1-il)etil]butiramida

De la misma manera que en el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto objetivo a partir de 2-(3,7,8,9-tetrahidropirano[3,2-*e*]indol-1-il)etilamina y cloruro de butirilo. El rendimiento fue 62 %.

30 p.f.: 154-155°C (recristalizado en metanol/éter isopropílico)

RMN (CDCl₃) δ: 0,93 (3H, t, J=7,2Hz), 1,57-1,73 (2H, m), 2,06-2,16 (4H, m), 3,08 (2H, t, J=6,8Hz), 3,19 (2H, t, J=6,4Hz), 3,52-3,63 (2H, m), 4,18 (2H, t, J=5,2Hz), 5,58 (1H, s ancho), 6,72 (1H, d, J=8,4Hz), 6,94 (1H, d, J=2,6Hz), 7,09 (1H, d, J=8,4Hz), 8,05 (1H, s ancho).

35 Análisis elemental para C₁₇H₂₂N₂O₂:

Calculado: C 71,30; H 7,74; N 9,78

Encontrado: C 71,45; H 7,86; N 9,78.

40 Ejemplo 6

N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahidropirano[3,2-*e*]indol-1-il)etil]acetamida

45 Se añadió óxido de platino (45 mg) y ácido clorhídrico (2 ml) a una disolución de *N*-[2-3,7,8,9-tetrahidropirano[3,2-*e*]indol-1-il)etil]acetamida (0,90 g, 3,48 mmol) en etanol (40 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (de 405,3 a 506,625 kPa) a 50°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, a continuación se saturó con sal y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución salina saturada, a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo/éter isopropílico para obtener 0,53 g (rendimiento: 59 %) del compuesto objetivo.

p.f.: 137-138°C

55 RMN (CDCl₃) δ: 1,78-2,05 (4H, m), 1,90 (3H, s), 2,68 (2H, t, J=6,6Hz), 2,96-3,14 (1H, m), 3,31-3,50 (3H, m), 3,65 (1H, t, J=9,4Hz), 3,98-4,10 (1H, m), 4,15-4,26 (1H, m), 6,13 (1H, s ancho), 6,49 (1H, d, J=8,4Hz), 6,57 (1H, d, J=8,4Hz), oculto (1H).

Análisis elemental para C₁₅H₂₀N₂O₂:

60 Calculado: C 69,20; H 7,74; N 10,76

Encontrado: C 69,65; H 7,74; N 10,61.

Ejemplo 7

N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahidropirano[3,2-*e*]indol-1-il)etil]propionamida

De la misma manera que en el Ejemplo 6, se obtuvo el compuesto objetivo a partir de *N*-[2-(3,7,8,9-tetrahidropirano[3,2-*e*]indol-1-il)etil]propionamida. El rendimiento fue 42 %.

p.f.: 106-107°C (recristalizado en acetato de etilo/éter isopropílico)

RMN (CDCl₃) δ: 1,11 (3H, t, J=7,6Hz), 1,76-2,08 (4H, m), 2,13 (2H, q, J=7,6Hz), 2,68 (2H, t, J=6,4Hz), 2,99-3,16 (1H, m), 3,31-3,51 (3H, m), 3,65 (1H, t, J=9,4Hz), 3,98-4,10 (1H, m), 4,15-4,24 (1H, m), 6,10 (1H, s ancho), 6,48 (1H, d, J=8,4Hz), 6,56 (1H, d, J=8,4Hz), oculto (1H).

Análisis elemental para C₁₆H₂₂N₂O₂:

Calculado: C 70,04; H 8,08; N 10,21

Encontrado: C 70,18; H 8,34; N 10,13.

Ejemplo 8

N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahidropirano[3,2-*e*]indol-1-il)etil]butiramida

De la misma manera que en el Ejemplo 6, se obtuvo el compuesto objetivo a partir de *N*-[2-(3,7,8,9-tetrahidropirano[3,2-*e*]indol-1-il)etil]butiramida. El rendimiento fue 55 %.

p.f.: 91-93°C (recristalizado en acetato de etilo/éter isopropílico)

RMN (CDCl₃) δ: 0,92 (3H, t, J=7,2Hz), 1,53-1,71 (2H, m), 1,76-1,88 (2H, m), 1,91-2,10 (2H, m), 2,05 (2H, q, J=8,2Hz), 2,68 (2H, t, J=6,6Hz), 2,99-3,16 (1H, m), 3,30-3,50 (3H, m), 3,64 (1H, t, J=9,2Hz), 3,98-4,09 (1H, m), 4,15-4,23 (1H, m), 6,11 (1H, s ancho), 6,48 (1H, d, J=8,4Hz), 6,56 (1H, d, J=8,4Hz), oculto (1H).

Análisis elemental para C₁₇H₂₄N₂O₂:

Calculado: C 70,80; H 8,39; N 9,71

Encontrado: C 70,55; H 8,45; N 9,68.

Ejemplo 9

N-[2-(5-fluoro-3,7,8,9-tetrahidrociclopenta[*f*][1]benzopiran-9-il)etil]propionamida

Una disolución de *N*-[2-(5-fluoro-6-(2-pripioniloxi)indan-1-il)etil]propionamida (0,55 g, 1,90 mmol) en bromobenceno (15 ml) se agitó a 250°C en un tubo herméticamente cerrado durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y a continuación se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener 0,27 g (rendimiento: 49 %) del compuesto objetivo.

p.f.: 108-110°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl₃) δ: 1,14 (3H, t, J=7,5Hz), 1,50-1,81 (2H, m), 1,89-2,30 (2H, m), 2,18 (2H, q, J=7,5Hz), 2,55-3,00 (2H, m), 3,16-3,40 (3H, m), 4,66-4,92 (2H, m), 5,40 (1H, s ancho), 5,88 (1H, dt, J=9,9Hz, 3,7Hz), 6,43-6,53 (1H, m), 6,80 (1H, d, J=10,6Hz).

Ejemplo 10

N-[2-(5-fluoro-1,2,3,7,8,9-hexahidrociclopenta[*f*][1]benzopiran-9-il)etil]propionamida

De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto objetivo a partir de *N*-[2-(5-fluoro-3,7,8,9-tetrahidrociclopenta[*f*][1]benzopiran-9-il)etil]propionamida. El rendimiento fue 80 %.

p.f.: 106-108°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl₃) δ : 1,14 (3H, t, J=7,7Hz), 1,47-1,84 (2H, m), 1,84-2,27 (4H, m), 2,17 (2H, q, J=7,7Hz), 2,60-3,01 (4H, m), 3,05-3,20 (1H, m), 3,21-3,41 (2H, m), 4,05-4,20 (1H, m), 4,27-4,39 (1H, m), 5,40 (1H, s ancho), 6,77 (1H, d, J=10,6Hz).

5 Ejemplo 11

(S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida

10 N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida se resolvió ópticamente por cromatografía de líquidos de alto rendimiento [aparato: LC Module 1 (Nippon Millipore Ltd.); columna: Ceramospher RU-1 (10 (i.d.) x 250 mm, Shiseido); fase móvil: metanol; caudal: 4,4 ml/min; temperatura de la columna: 50°C; concentración de la muestra: 17 % (peso/v); cantidad inyectada: 8,5 mg) para dar el compuesto objetivo.

15 $[\alpha]^{20}_D = -57,8^\circ$ (c 1.004, cloroformo)

p.f.: 113-115°C (recristalizado en acetato de etilo)

20 RMN (CDCl₃) δ : 1,14 (3H, t, J=7,7Hz), 1,52-2,40 (4H, m), 2,17 (2H, q, J=7,7Hz), 2,69-3,00 (2H, m), 3,01-3,40 (5H, m), 4,42-4,64 (2H, m), 5,40 (1H, s ancho), 6,62 (1H, d J=7,7Hz), 6,95 (1H, d, J=7,7Hz).

Análisis elemental para C₁₆H₂₁NO₂:

Calculado: C 74,10; H 8,16; N 5,40

25 Encontrado: C 73,86; H 7,97; N 5,47.

Ejemplo 12

30 (R)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida

N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida se resolvió ópticamente por cromatografía de líquidos de alto rendimiento de la misma manera que en el Ejemplo 11 para dar el compuesto objetivo.

35 $[\alpha]^{20}_D = +57,8^\circ$ (c 1,005, cloroformo)

p.f.: 113-115°C (recristalizado en acetato de etilo)

40 RMN (CDCl₃) δ : 1,14 (3H, t, J=7,7Hz), 1,52-2,40 (4H, m), 2,17 (2H, q, J=7,7Hz), 2,69-3,00 (2H, m), 3,01-3,40 (5H, m), 4,42-4,64 (2H, m), 5,40 (1H, s ancho), 6,62 (1H, d J=7,7Hz), 6,95 (1H, d, J=7,7Hz).

Análisis elemental para C₁₆H₂₁NO₂:

45 Calculado: C 74,10; H 8,16; N 5,40

Encontrado: C 73,97; H 7,97; N 5,47.

Ejemplo 13

50 N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butiramida

De la misma manera que en el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto objetivo a partir de hidrocloruro de 2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina y cloruro de butirilo. El rendimiento fue 67 %.

55 p.f.: 55-57°C (recristalizado en acetato de etilo)

RMN (CDCl₃) δ : 0,94 (3H, t, J=7,3Hz), 1,51-1,90 (4H, m), 1,92-2,08 (1H, m), 2,12 (2H, t, J=7,3Hz), 2,17-2,38 (1H, m), 2,68-2,98 (2H, m), 3,00-3,40 (5H, m), 4,41-4,68 (2H, m), 5,43 (1H, s ancho), 6,62 (1H, d, J=8,0Hz), 6,96 (1H, d, J=8,0Hz).

60 Análisis elemental para C₁₇H₂₃NO₂:

Calculado: C 74,69; H 8,48; N 5,12

Encontrado: C 74,59; H 8,33; N 5,36.

Ejemplo 14

5 *N*-[2-(1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]acetamida

Se añadió lentamente gota a gota cloruro de acetilo (0,24 g, 3,03 mmol) a una disolución enfriada con hielo de hidrocloreto de 2-(1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina (0,6 g, 2,52 mmol) y trietilamina (0,64 g, 6,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 ml). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y vertió en agua, y la materia orgánica se
10 extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y agua y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 98:2) y se recristalizó adicionalmente en acetato de etilo para dar 425 mg
15 (rendimiento: 70 %) del compuesto objetivo.

p.f.: 153-155°C (recristalizado en acetato de etilo)

RMN (CDCl₃) δ: 1,98 (3H, s), 2,80 (2H, m), 3,31 (2H, s ancho), 3,43 (2H, t, J=8,6Hz), 3,57 (2H, q, J=7,0Hz), 4,60 (2H, d, J=8,6Hz), 5,62 (1H, s ancho), 6,30 (1H, s), 6,67 (1H, d, J=7,9Hz), 7,18
20 (1H, d, J=7,9Hz).

Análisis elemental para C₁₅H₁₇NO₂:

Calculado: C 74,05; H 7,04; N 5,76

25 Encontrado: C 73,98; H 7,06; N 5,92.

Ejemplo 15

30 *N*-[2-(1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida

De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto objetivo a partir de hidrocloreto de 2-(1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina y cloruro de propionilo. El rendimiento fue 90 %.

p.f.: 131-133°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

35 RMN (CDCl₃) δ: 1,15 (3H, t, J=7,7Hz), 2,20 (2H, q, J=7,7Hz), 3,80 (2H, m), 3,31 (2H, s ancho), 3,44 (2H, t, J=8,6Hz), 3,58 (2H, q, J=7,0Hz), 4,60 (2H, d, J=8,6Hz), 5,60 (1H, s ancho), 6,29 (1H, s), 6,68 (1H, d, J=7,9Hz), 7,19 (1H, d, J=7,9Hz).

Análisis elemental para C₁₆H₁₉NO₂:

40 Calculado: C 74,68; H 7,44; N 5,44

Encontrado: C 74,59; H 7,34; N 5,71.

Ejemplo 16

45 *N*-[2-(1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butiramida

De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto objetivo a partir de hidrocloreto de 2-(1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina y cloruro de butirilo. El rendimiento fue 95 %.

50 p.f.: 131-133°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl₃) δ: 0,94 (3H, t, J=7,3Hz), 1,58-1,76 (2H, m), 2,14 (2H, q, J=7,5Hz), 2,80 (2H, m), 3,31 (2H, s ancho), 3,44 (2H, t, J=8,6Hz), 3,58 (2H, q, J=6,8Hz), 4,60 (2H, d, J=8,6Hz), 5,60 (1H, s ancho), 6,29 (1H, s), 6,67 (1H, d, J=7,9Hz), 7,18 (1H, d, J=7,9Hz).
55

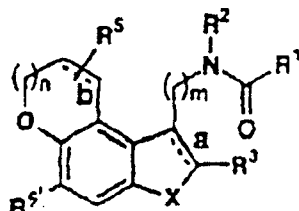
Análisis elemental para C₁₇H₂₁NO₂:

Calculado: C 75,25; H 7,80; N 5,16

60 Encontrado: C 75,25; H 7,73; N 5,23.

Las estructuras químicas de los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1 a 16 se muestran en la Tabla 1 a continuación.

TABLA 1



5
10

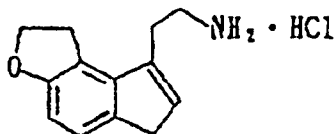
15
20
25
30
35

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ^{6'}	X	m	n	$\frac{a}{---}$	$\frac{b}{---}$	Rotación óptica
1	Me	H	H	H	H	CH ₂	2	0	-	-	
2	Et	H	H	H	H	CH ₂	2	0	-	-	
3	Me	H	H	H	H	NH	2	1	=	-	
4	Et	H	H	H	H	NH	2	1	=	-	
5	Pr	H	H	H	H	NH	2	1	=	-	
6	Me	H	H	H	H	NH	2	1	-	-	
7	Et	H	H	H	H	NH	2	1	-	-	
8	Pr	H	H	H	H	NH	2	1	-	-	
9	Et	H	H	H	F	CH ₂	2	1	-	=	
10	Et	H	H	H	F	CH ₂	2	1	-	-	
11	Et	H	H	H	H	CH ₂	2	0	-	-	-
12	Et	H	H	H	H	CH ₂	2	0	-	-	+
13	Pr	H	H	H	H	CH ₂	2	0	-	-	
14	Me	H	H	H	H	CH ₂	2	0	=	-	
15	Et	H	H	H	H	CH ₂	2	0	=	-	
16	Pr	H	H	H	H	CH ₂	2	0	=	-	

Ejemplo 17

Hidrocloreto de 2-(1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina

40
45



Se añadió una disolución (150 ml) saturada de amoníaco/etanol y cobalto Raney (8,4 g) a una disolución de (E)-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ilideno)acetonitrilo (2,6 g, 13,2 mmol) en etanol (150 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (490 kPa) durante 3 horas. El cobalto Raney se separó por filtración y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para dar 2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ilideno)etilamina. A este residuo se añadió una disolución (100 ml) saturada de cloruro de hidrógeno/etanol, seguido de 1 hora de calentamiento a reflujo. La disolución de reacción se concentró y el residuo obtenido se recrystalizó en etanol para dar 2,75 g (rendimiento: 88 %) del compuesto objetivo.

p.f.: 243-245°C (recrystalizado en etanol)
RMN (d₆-DMSO, D₂O) δ: 2,90 (2H, t, J=7,7Hz), 3,13 (2H, t, J=7,7Hz), 3,28 (2H, s), 3,40 (2H, t, J=8,7Hz), 4,56 (2H, t, J=8,7Hz), 6,41 (1H, s), 6,62 (1H, d, J=7,9Hz), 7,19 (1H, d, J=7,9Hz).
Análisis elemental para C₁₃H₁₅NO.HCl:

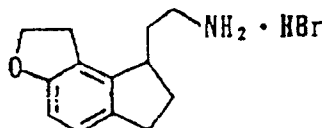
Calculado: C 65,68; H 6,78; N 5,89; Cl 14,91

Encontrado: C 65,81; H 6,83; N 5,90; Cl 14,89.

5 Ejemplo 18

Hidrobromuro de 2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina

10



15

Se añadió níquel Raney (0,4 g, W2) y disolución (10 ml) 4M de amoníaco/etanol a una suspensión de (E)-(4-bromo-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ilideno)acetonitrilo (0,44 g, 1,59 mmol) en etanol (30 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (de 405,3 a 506,625 kPa) a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (50 ml) y se le añadió 5 % paladio-carbono (1 g, que contiene 50 % de agua) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (a presión ordinaria) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 0,42 g (rendimiento: 93 %) del compuesto objetivo. Este era amorfo.

25

RMN (CDCl₃) δ : 1,58-1,83 (2H, m), 1,97-2,36 (2H, m), 2,70-2,96 (6H, m), 3,03-3,36 (3H, m), 4,42-4,64 (2H, m), 6,61 (1H, d, J=8,2Hz), 6,95 (1H, d, J=8,2Hz).

Ejemplo 19

30 (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida

Se añadió gota a gota gradualmente cloruro de propionilo (2,57 g, 27,8 mmol), con enfriamiento con hielo, a una disolución de hidrocloreuro de (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina (5,55 g, 23,1 mmol) y trietilamina (4,7 g, 46,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml). La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente, y se vertió a continuación en agua, seguido de la extracción de la materia orgánica con acetato de etilo. La disolución del extracto se lavó con una disolución acuosa saturada salina y agua, y se secó a continuación sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de la separación del disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 98:2) para dar el compuesto del título (rendimiento 5,25 g, 88 %).

40

p.f.: 113-115°C (recristalizado en acetato de etilo)

45

RMN (CDCl₃) δ : 1,14 (3H, t, J=7,7Hz), 1,52-2,40 (4H, m), 2,17 (2H, q, J=7,7Hz), 2,69-3,00 (2H, m), 3,01-3,40 (5H, m), 4,42-4,64 (2H, m), 5,40 (1H, s ancho), 6,62 (1H, d, J=7,7Hz), 6,95 (1H, d, J=7,7Hz).

Análisis elemental para C₁₆H₂₁NO₂:

50

Calculado: C 74,10; H 8,16; N 5,40

Encontrado: C 73,83; H 8,12; N 5,23.

Ejemplo 20

55 (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida

A una disolución de (S)-N-[2-(6-hidroxi-7-(2-hidroxietil)indan-1-il)etil]propionamida (5 g, 18 mmol) en piridina (14,6 ml) se añadió gota a gota, mientras se mantenía la temperatura a alrededor de -10°C con enfriamiento con hielo, cloruro de metanosulfonilo (1,4 ml, 18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 25 minutos a temperaturas que variaban de -10 a -5°C. A la mezcla de reacción se añadió adicionalmente gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,7 ml, 9 mmol). La mezcla se agitó durante 25 minutos adicionales a temperaturas que variaban de -10 a -5°C. A la mezcla de reacción se añadió

gradualmente acetato de etilo (10 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, seguido de agitación durante 30 minutos. La materia orgánica se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con HCl 2N y agua, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml). A la disolución se añadió trietilamina (4,6 g, 45,1 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 minutos. A la mezcla de reacción se añadió HCl 2N y se sometió a extracción con acetato de etilo. La disolución del extracto se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de separación del disolvente por destilación. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (rendimiento 4,04 g, 86 %)

$[\alpha]_D^{20} = -57,8^\circ$ (c 1,004, cloroformo)

p.f.: 113-115°C (recristalizado en acetato de etilo)

RMN (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, t, $J=7,7\text{Hz}$), 1,52-2,40 (4H, m), 2,17 (2H, q, $J=7,7\text{Hz}$), 2,69-3,00 (2H, m), 3,01-3,40 (5H, m), 4,42-4,64 (2H, m), 5,40 (1H, s ancho), 6,62 (1H, d $J=7,7\text{Hz}$), 6,95 (1H, d, $J=7,7\text{Hz}$).

Análisis elemental para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$:

Calculado: C 74,10; H 8,16; N 5,40

Encontrado: C 73,97; H 7,97; N 5,47.

Ejemplo 21

N-[2-(7,8-dihidro-6H-indeno[4,5-d]-1,3-dioxol-8-il)etil]propionamida

Se enfrió hexametilfosforamida (5 ml) con hielo y se le añadió gradualmente hidruro de sodio (0,28 g, 7,5 mmol, contenido 65%). A esta mezcla se añadió gota a gota una disolución de *N*-[2-(6,7-dihidroxiindan-1-il)etil]propionamida (0,85 g, 3,41 mmol) en hexametilfosforamida (5 ml) a temperatura ambiente durante 6 minutos. En el momento en el que cesó el burbujeo de hidrógeno, se añadió gota a gota diyodometano (1,1 g, 4,1 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se neutralizó con ácido clorhídrico diluido, seguido de extracción de la materia orgánica con acetato de etilo. La disolución del extracto se lavó con una disolución acuosa saturada salina y agua, y se secó a continuación sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de separación del disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (rendimiento 280 mg, 31 %).

p.f.: 102-104°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl_3) δ : 1,16 (3H, t, $J=7,7\text{Hz}$), 1,70-1,89 (2H, m), 1,90-2,10 (1H, m), 2,15-2,40 (1H, m), 2,20 (2H, q, $J=7,7\text{Hz}$), 2,68-3,00 (2H, m), 3,13-3,36 (2H, m), 3,40-3,59 (1H, m), 3,68 (1H, s ancho), 5,92 (2H, dd $J=1,5$ & $9,9\text{Hz}$), 6,67 (2H, s).

Análisis elemental para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$:

Calculado: C 68,94; H 7,33; N 5,36

Encontrado: C 68,89; H 7,28; N 5,42.

Ejemplo 22

N-[2-(7,8-dihidro-6H-indeno[4,5-d]-1,3-dioxol-8-il)etil]butiramida

Una disolución de *N*-[2-(6,7-dihidroxiindan-1-il)etil]butiramida (1,13 g, 4,29 mmol), dibromometano (2,98 g, 17,2 mmol), carbonato de potasio (1,78 g, 12,9 mmol) y óxido de cobre(II) (34 mg, 0,43 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se agitó durante 3 horas a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en agua, seguido de neutralización con ácido clorhídrico diluido. La materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La disolución del extracto se lavó con una disolución acuosa saturada salina y agua, y se secó a continuación sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de separación del disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (rendimiento 785 mg, 67 %).

p.f.: 71-73°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl₃) δ : 0,95 (3H, t, J=7,3Hz), 1,57-2,40 (6H, m), 2,15 (2H, t, J=7,5Hz), 2,67-3,00 (2H, m), 3,15-3,34 (2H, m), 3,39-3,58 (1H, m), 5,67 (1H, s), 5,67 (1H, s), 5,91 (2H, dd J=1,5 & 9,9Hz), 6,67 (2H, s).

Análisis elemental para C₁₆H₂₁NO₃:

Calculado: C 69,79; H 7,69; N 5,09

Encontrado: C 69,75; H 7,40; N 5,28.

Ejemplo 23

N-[2-(2,3,8,9-tetrahidro-7H-indeno[4,5-b]-1,4-dioxin-9-il)etil]propionamida

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 22, se produjo el compuesto del título a partir de N-[2-(6,7-dihidroxiindan-1-il)etil]propionamida y 1,2-dibromoetano (rendimiento 80 %).

p.f.: 120-122°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl₃) δ : 1,15 (3H, t, J=7,5Hz), 1,60-2,00 (3H, m), 2,10-2,32 (1H, m), 2,19 (2H, q, J=7,5Hz), 2,61-3,01 (2H, m), 3,08-3,53 (3H, m), 4,25 (4H, s ancho), 5,67 (1H, s ancho), 6,69 (2H, s).

Análisis elemental para C₁₆H₂₁NO₃:

Calculado: C 69,79; H 7,69; N 5,09

Encontrado: C 69,90; H 7,61; N 5,20.

Ejemplo 24

N-[2-(2,3,8,9-tetrahidro-7H-indeno[4,5-b]-1,4-dioxin-9-il)etil]butiramida

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 22, se produjo el compuesto del título a partir de N-[2-(6,7-dihidroxiindan-1-il)etil]butiramida y 1,2-dibromoetano (rendimiento 90 %).

p.f.: 84-87°C (recristalizado en acetato de etilo/éter dietílico/éter de petróleo)

RMN (CDCl₃) δ : 0,95 (3H, t, J=7,7Hz), 1,57-2,00 (5H, m), 2,14 (2H, t, J=7,3Hz), 2,18-2,34 (1H, m), 2,61-3,01 (2H, m), 3,10-3,55 (3H, m), 4,25 (4H, s), 5,65 (1H, s ancho), 6,60 (2H, s).

Análisis elemental para C₁₇H₂₃NO₃:

Calculado: C 70,56; H 8,01; N 4,84

Encontrado: C 70,45; H 7,85; N 4,98.

Ejemplo 25

N-[2-(7,8-dihidro-6H-indeno[4,5-d]oxazol-8-il)etil]acetamida

A una disolución de N-[2-(7-amino-6-hidroxiindan-1-il)etil]acetamida (630 mg, 2,7 mmol) en metanol (5 ml) se añadió gota a gota, con enfriamiento con hielo, ortoformiato de metilo (7,4 ml, 67,3 mmol) y una disolución saturada de HCl/metanol (1,4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y durante una hora adicional a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió, y se vertió en hielo-agua, seguido de extracción de la materia orgánica con cloroformo. La disolución del extracto se lavó con una disolución acuosa saturada salina y agua, y se secó a continuación sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de separación del disolvente por destilación. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : metanol = 20:1) para dar el compuesto del título (rendimiento 520 mg, 79 %).

p.f.: 89-92°C (recristalizado en acetato de etilo/éter isopropílico)

RMN (CDCl₃) δ : 1,88-2,02 (3H, m), 2,04 (3H, s), 2,34-2,53 (1H, m), 2,86-3,19 (3H, m), 3,59-3,72 (2H, m), 6,94 (1H, s ancho), 7,25 (1H, d, J=8,4Hz), 7,40 (1H, d, J=8,4Hz), 8,09 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{14}H_{16}N_2O_2$:

Calculado: C 68,83; H 6,60; N 11,47

Encontrado: C 68,64; H 6,43; N 11,50.

Ejemplo 26

N-[2-(7,8-dihidro-6H-indeno[4,5-d]oxazol-8-il)etil]propionamida

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 25, se obtuvo el compuesto del título a partir de N-[2-(7-amino-6-hidroxiindan-1-il)etil]propionamida y ortoformiato de metilo (rendimiento 79 %).

p.f.: 81-84°C (recristalizado en acetato de etilo/éter isopropílico)

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,20 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 1,80-2,10 (3H, m), 2,27 (2H, q, $J=7,5$ Hz), 2,37-2,53 (1H, m), 2,80-3,20 (2H, m), 3,55-3,80 (2H, m), 6,93 (1H, s ancho), 7,25 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 7,40 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 8,09 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{15}H_{18}N_2O_2$:

Calculado: C 69,75; H 7,02; N 10,84

Encontrado: C 69,76; H 6,90; N 10,76.

Ejemplo 27

N-[2-(7,8-dihidro-6H-indeno[4,5-d]oxazol-8-il)etil]butiramida

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 25, se obtuvo el compuesto del título a partir de N-[2-(7-amino-6-hidroxiindan-1-il)etil]butiramida y ortoformiato de metilo (rendimiento 90 %).

p.f.: 65-68°C (recristalizado en acetato de etilo/éter isopropílico)

RMN ($CDCl_3$) δ : 0,97 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,67-1,80 (2H, m), 1,80-2,12 (3H, m), 2,22 (2H, q, $J=7,5$ Hz), 2,33-2,53 (1H, m), 2,80-3,20 (3H, m), 3,50-3,73 (2H, m), 6,90 (1H, s ancho), 7,25 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,40 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 8,08 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{16}H_{20}N_2O_2$:

Calculado: C 70,56; H 7,40; N 10,29

Encontrado: C 70,48; H 7,30; N 10,45.

Ejemplo 28

N-[2-(5-bromo-3,7,8,9-tetrahidrociclopenta[f][1]benzopiran-9-il)etil]propionamida

Una disolución de N-[2-(5-bromo-6-(2-propinil)oxiindan-1-il)etil]propionamida (2,9 g, 8,4 mmol) en bromobenceno (30 ml) se agitó durante 18 horas en un tubo herméticamente cerrado a 200°C. La mezcla de reacción se enfrió y, a continuación el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (rendimiento 2,5 g, 85 %).

p.f.: 110-111°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,14 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 1,50-2,50 (5H, m), 2,60-3,10 (3H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,32 (2H, q, $J=7,5$ Hz), 4,80-4,90 (2H, m), 5,40 (1H, s ancho), 5,88 (1H, dt, $J=10,0$ & 3,8Hz), 6,45 (1H, dd, $J=1,6$ & 9,8Hz), 7,18 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{17}H_{20}BrNO_2$:

Calculado: C 58,30; H 5,76; N 4,00; Br 22,81

Encontrado: C 58,17; H 5,54; N 3,98; Br 22,65.

826
198

Ejemplo 29

N-[2-(5-bromo-1,2,3,7,8,9-hexahidrociclopenta[f][1]benzopiran-9-il)etil]propionamida

5 Una disolución de N-[2-(5-bromo-3,7,8,9-tetrahidrociclopenta[f][1]benzopiran-9-il)etil]propionamida (1,2 g, 3,4 mmol) en etanol (10 ml) se añadió 5% Pd-C (120 mg, 50% acuoso). La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se sometió a filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (rendimiento 327 mg, 27%)

10 p.f.: 114-116°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl₃) δ: 1,14 (3H, t, J=7,6Hz), 1,50-2,30 (7H, m), 2,60-3,20 (6H, m), 3,30 (2H, q, J=7,6Hz), 4,10-4,22 (1H, m), 4,30-4,42 (1H, m), 5,40 (1H, s ancho), 7,22 (1H, s).

15 Análisis elemental para C₁₇H₂₂BrNO₂:

Calculado: C 57,96; H 6,29; N 3,98; Br 22,68

Encontrado: C 57,84; H 6,20; N 4,01; Br 22,42.

20 Ejemplo 30

N-[2-(2,3,4,5,6,7-hexahidrociclopenta[f][1]benzopiran-9-il)etil]propionamida

25 Una disolución de N-[2-(5-bromo-2,3,4,5,6,7-hexahidrociclopenta[f][1]benzopiran-9-il)etil]propionamida (200 mg, 0,6 mmol) en etanol (5 ml) se añadió 5% Pd-C (200 mg, 50% acuoso). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se sometió a filtración. El filtrado a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (rendimiento 130 mg, 85%).

30 p.f.: 85-88°C (recristalizado en acetato de etilo/éter isopropílico)

RMN (CDCl₃) δ: 1,16 (3H, t, J=7,6Hz), 1,80-2,10 (6H, m), 2,15 (2H, q, J=7,6Hz), 2,60-3,50 (7H, m), 4,00-4,30 (2H, m), 5,35 (1H, s ancho), 6,63 (1H, d, J=8,2Hz), 6,94 (1H, d, J=8,2Hz).

35 Análisis elemental para C₁₇H₂₃NO₂:

Calculado: C 74,69; H 8,48; N 5,12

Encontrado: C 74,56; H 8,25; N 5,16.

40 Ejemplo 31

N-[2-(4-bromo-2,2-dimetil-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida

45 Una disolución de N-[2-(5-bromo-6-hidroxi-7-(2-metil-2-propenil)indan-1-il)etil]propionamida (2,4 g, 6,5 mmol) en cloruro de metileno (40 ml) se enfrió con hielo. A la disolución se añadió gota a gota gradualmente un complejo de éter dietílico y trifluoruro de boro (4,0 ml, 32,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas con enfriamiento con hielo, y se vertió en hielo-agua, seguido de extracción de la materia orgánica con acetato de etilo. La disolución del extracto se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de separación del disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo/éter isopropílico para dar el compuesto del título (rendimiento 2,1 g, 89%).

p.f.: 98-101°C (recristalizado en acetato de etilo/éter isopropílico)

55 RMN (CDCl₃) δ: 1,15 (3H, t, J=7,5Hz), 1,48 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,76-2,02 (2H, m), 2,19 (2H, q, J=7,5Hz), 2,25-2,38 (1H, m), 2,62-3,16 (6H, m), 3,32 (2H, q, J=5,3Hz), 5,41 (1H, s ancho), 7,11 (1H, s).

Análisis elemental para C₁₈H₂₄BrNO₂:

60 Calculado: C 59,02; H 6,60; N 3,82; Br 21,81

Encontrado: C 58,94; H 6,48; N 3,98; Br 21,97.

Ejemplo 32

N-[2-(2,2-dimetil-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida

5 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35, se produjo el compuesto del título a partir de N-[2-(4-bromo-2,2-dimetil-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida (rendimiento 76 %).

p.f.: 69-72°C (recristalizado en acetato de etilo/éter isopropílico)

10 RMN (CDCl₃) δ: 1,14 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,60-2,10 (2H, m), 2,13 (2H, q, J=7,5Hz), 2,24-2,40 (1H, m), 2,60-3,20 (6H, s), 3,35 (2H, q, J=5,3Hz), 5,39 (1H, s ancho), 6,55 (1H, d, J=7,6Hz), 6,95 (1H, d, J=7,6Hz).

15 Análisis elemental para C₁₈H₂₅NO₂:

Calculado: C 75,22; H 8,77; N 4,87

Encontrado: C 74,98; H 8,74; N 4,96.

20 Ejemplo 33

N-[2-(4-bromo-2-metil-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida

25 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 31, se produjo el compuesto del título a partir de N-[2-(5-bromo-6-hidroxi-7-alilindan-1-il)etil]propionamida (rendimiento 65 %).

p.f.: 131-133°C (recristalizado en acetato de etilo/éter isopropílico)

30 RMN (CDCl₃) δ: 1,15 (3H, t, J=7,6Hz), 1,46-2,40 (9H, m), 2,60-3,40 (7H, m), 4,90-5,03 (1H, m), 5,42 (1H, s ancho), 7,11 (1H, s).

Análisis elemental para C₁₇H₂₂BrNO₂:

35 Calculado: C 57,96; H 6,29; N 3,98; Br 22,68

Encontrado: C 58,08; H 6,28; N 4,07; Br 22,80.

40 Ejemplo 34

N-[2-(4-bromo-2-hidroximetil-2-metil-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida

Una disolución de N-[2-(5-bromo-6-hidroxi-7-(2-metil-2-propenil)indan-1-il)etil]propionamida (550 mg, 1,5 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió con hielo. A la disolución se añadió trietilamina (0,2 ml, 1,5 mmol) y ácido metacloroperbenzoico (1,0 g, 4,1 mmol). La mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa de tiosulfato de sodio. La materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La disolución del extracto se lavó con HCl 1N y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó a continuación sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de separación del disolvente por destilación. El residuo se disolvió en diclorometano, al que se añadió trietilamina (1 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (rendimiento 420 mg, 73 %) en forma de un producto aceitoso.

55 RMN (CDCl₃) δ: 1,00-1,20 (3H, m), 1,50-2,40 (10H, m), 2,60-3,81 (9H, m), 5,50 (1H, s ancho), 7,11 (1H, s).

Análisis elemental para C₁₈H₂₄BrNO₃·0,5H₂O:

60 Calculado: C 55,25; H 6,44; N 3,58; Br 20,42

Encontrado: C 55,58; H 6,46; N 3,58; Br 20,28.

Ejemplo 35

N-[2-(2-metil-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida

5 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35, se produjo el compuesto del título a partir de *N*-[2-(4-bromo-2-metil-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida (rendimiento 76 %).

p.f.: 68-72°C (recristalizado en acetato de etilo/éter isopropílico)

10 RMN (CDCl₃) δ: 1,14 (3H, t, J=7,2Hz), 1,43 (1,2H, d, J=6,2Hz), 1,50 (1,8H, d, J=6,2Hz), 1,60-2,40 (6H, m), 2,60-3,40 (7H, m), 4,80-5,00 (1H, m), 5,30-5,45 (1H, m), 6,58 (1H, d, J=8,0Hz), 6,95 (1H, d, J=8,0Hz).

15 Análisis elemental para C₁₇H₂₃NO₂:

Calculado: C 74,69; H 8,48; N 5,12

Encontrado: C 74,62; H 8,55; N 5,24.

20 Ejemplo 36

N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahidro-2-oxoindeno[5,4-b][1,4]oxazin-9-il)etil]propionamida

Se suspendió hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (372,0 mg, 1,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (257 mg, 1,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,5 ml). A la suspensión se añadió, con enfriamiento con hielo, ácido propiónico (0,11 ml, 1,4 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente y a continuación se enfrió de nuevo con hielo, y se añadió gota a gota una disolución de 9-(2-aminoetil)-1,7,8,9-tetrahidroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona (300 mg, 1,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml). La mezcla se agitó durante una hora con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la materia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La disolución del extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por destilación, y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : metanol=10:1) para dar el compuesto del título (rendimiento 253,0 mg, 88 %).

35 p.f.: 216-219°C (recristalizado en acetato de etilo/metanol)

RMN (CDCl₃) δ: 1,18 (3H, d, J=7,5Hz), 1,50-2,00 (3H, m), 2,10-2,30 (3H, m), 2,70-3,10 (2H, m), 3,30-3,50 (3H, m), 4,59 (2H, s), 5,97 (1H, s ancho), 6,81 (2H, s), 9,77 (1H, s ancho).

Ejemplo 37

40 *N*-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahidro-2-oxoindeno[5,4-b][1,4]oxazin-9-il)etil]butiramida

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 36, se produjo el compuesto del título a partir de 9-(2-aminoetil)-1,7,8,9-tetrahidroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-2(3)-ona y ácido butírico (rendimiento 64 %).

45 p.f.: 209-212°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl₃) δ: 0,95 (3H, t, J=7,3Hz), 1,50-2,00 (5H, m), 2,10-2,30 (3H, m), 2,70-3,10 (2H, m), 3,20-3,50 (3H, m), 4,58 (2H, s), 5,93 (1H, s ancho), 6,80 (2H, s), 9,72 (1H, s ancho).

50 Ejemplo 38

N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahidroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-9-il)etil]propionamida

Una disolución de 9-(2-aminoetil)-1,7,8,9-tetrahidroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-2(3)-ona (1,2 g, 5,3 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se enfrió con hielo, y se le añadió hidruro de aluminio y litio (0,8 g, 21,4 mmol). La mezcla se calentó durante 18 horas a reflujo en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió y se le añadió sucesivamente, agua (0,8 ml), una disolución acuosa al 15 % de hidróxido de sodio (0,8 ml) y agua (2,4 ml). La mezcla se agitó a continuación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los compuestos insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. A continuación, sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 36, se produjo el compuesto del título (rendimiento 250 mg, 51 %) a partir de 2-(1,2,3,7,8,9-hexahidroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-9-il)etilamina obtenido de este modo y ácido propiónico.

ES 2 175 350 T3

p.f.: 80-83°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl₃) δ: 1,11 (3H, t, J=7,5Hz), 1,50-2,30 (6H, m), 2,60-3,20 (3H, m), 3,32 (2H, q, J=6,7Hz), 3,43 (2H, t, J=4,4Hz), 3,85 (1H, s, ancho), 4,20 (2H, t, J=4,4Hz), 5,84 (1H, s ancho), 6,50 (1H, d, J=8,0Hz), 6,62 (1H, d, J=8,0Hz).

Ejemplo 39

N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahidroindeno[5,4-b]oxazin-9-il)etil]butiramida

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 38, se produjo el compuesto del título a partir de 9-(2-aminoetil)-1,7,8,9-tetrahidroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona y ácido butírico (rendimiento 61 %)

p.f.: 115-118°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl₃) δ: 0,93 (3H, t, J=7,3Hz), 1,50-2,30 (8H, m), 2,60-3,20 (3H, m), 3,32 (2H, q, J=6,7Hz), 3,45 (2H, t, J=4,4Hz), 3,80 (1H, s, ancho), 4,22 (2H, t, J=4,4Hz), 5,54 (1H, s ancho), 6,52 (1H, d, J=8,0Hz), 6,63 (1H, d, J=8,0Hz).

Ejemplo 40

N-[2-(6-formil-1,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]propionamida

A una disolución de N-[2-[1-formil-2,3-dihidro-5-hidroxi-4-(2-hidroxietil)indol-3-il]etil]propionamida (0,8 g, 2,61 mmol) en piridina (10 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,2 ml, 2,61 mmol) a alrededor de 10°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos mientras se mantenía la temperatura de -10 a 5°C. A esto se añadió cloruro de metanosulfonilo adicional (0,1 ml, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos adicionales a la misma temperatura. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml). Se añadió lentamente disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico 2N y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : metanol = 9:1) para dar el compuesto el título (rendimiento 0,25 g, 33 %).

p.f.: 139-141°C (recristalizado en acetato de etilo)

RMN (CDCl₃) δ: 1,15 (3H, t, J=7,6Hz), 1,62-2,11 (2H, m), 2,19 (2H, q, J=7,6Hz), 3,01-3,50 (5H, m), 3,70-3,95 (1H, m), 4,07-4,30 (1H, m), 4,48-4,71 (2H, m), 5,70 (1H, s, ancho), 6,63, 6,65 (1H, d x 2, J=8,4Hz), 6,92, 7,87 (1H, d x 2, J=8,4Hz), 8,43, 8,80 (1H, s x 2).

Análisis elemental para C₁₆H₂₀N₂O₃:

Calculado: C 66,65; H 6,99; N 9,72

Encontrado: C 66,43; H 7,01; N 9,73.

Ejemplo 41

N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]propionamida

1) A una disolución de N-[2-(6-formil-1,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]propionamida (0,18 g, 0,62 mmol) en etanol (5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno saturado/etanol (15 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 horas a 80°C y a continuación se enfrió. El disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un producto amorfo.

RMN (d₆-DMSO) δ: 1,01 (3H, t, J=7,5Hz), 1,54-1,76 (1H, m), 1,88-2,10 (1H, m), 2,08 (2H, q, J=7,5Hz), 3,00-3,95 (7H, m), 4,61 (2H, q, J=8,1Hz), 6,76 (1H, d, J=8,4Hz), 7,16 (1H, d, J=8,4Hz), 7,98 (1H, s ancho), 11,23 (1H, s ancho), oculto (1H).

2) El hidrocloreuro se añadió a una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la base libre resultante se extrajo con 10 % metanol/cloroformo. El extracto se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : metanol = 9:1), seguido de recristalización para dar el compuesto del título (rendimiento 97 mg, 60 %).

p.f.: 96-98°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl₃) δ : 1,12 (3H, t, J=7,6Hz), 1,70-2,06 (2H, m), 2,15 (2H, q, J=7,6Hz), 3,99-3,50 (6H, m), 3,68 (1H, t, J=8,3Hz), 4,40-4,63 (2H, m), 5,86 (1H, s, ancho), 6,44 (1H, d, J=8,2Hz), 6,52 (1H, d, J=8,2Hz).

Análisis elemental para C₁₅H₂₀N₂O₂:

Calculado: C 69,20; H 7,74; N 10,76

Encontrado: C 68,80; H 7,48; N 10,73.

Ejemplo 42

N-[2-(6-formil-1,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]butiramida

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 40; se produjo el compuesto del título a partir de N-[2-[1-formil-2,3-dihidro-5-hidroxi-4-(2-hidroxietil)indol-3-il]etil]butiramida en forma de un producto amorfo (rendimiento 55 %).

RMN (CDCl₃) δ : 0,94 (3H, t, J=7,3Hz), 1,30-1,80 (4H, m), 2,17 (2H, t, J=7,3Hz), 3,82-3,60 (5H, m), 3,80-4,26 (2H, m), 4,40-4,60 (2H, m), 5,77 (1H, s, ancho), 6,61, 6,63 (1H, d x 2, J=8,3Hz), 6,92-7,96 (1H, d x 2, J=8,3Hz), 8,40, 8,78 (1H, s x 2).

Ejemplo 43

N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]butiramida

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 41, se produjo el compuesto del título a partir de N-[2-(6-formil-1,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]butiramida en forma de un producto amorfo (rendimiento 64 %).

RMN (CDCl₃) δ : 0,93 (3H, t, J=7,3Hz), 1,50-1,90 (4H, m), 2,13 (2H, t, J=7,3Hz), 3,00-3,50 (6H, m), 3,67 (1H, m), 4,40-4,60 (2H, m), 6,00 (1H, s, ancho), 6,47 (1H, d, J=8,2Hz), 6,55 (1H, d, J=8,2Hz), oculto (1H).

Ejemplo 44

N-[2-(7-fenil-1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]acetamida

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 14, se produjo el compuesto del título a partir de hidrocioruro de 2-(1,6-dihidro-7-fenil-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina y cloruro de acetilo (rendimiento 69 %).

p.f.: 150-153°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl₃) δ : 1,78 (3H, s), 2,96 (2H, t, J=7,2Hz), 3,42 (2H, q, J=7,2Hz), 3,53 (2H, t, J=8,6Hz), 3,70 (2H, s), 4,63 (2H, t, J=8,6Hz), 5,41 (1H, s, ancho), 6,70 (1H, d, J=7,9Hz), 7,21 (1H, d, J=7,9Hz), 7,26-7,50 (5H, m).

Ejemplo 45

N-[2-(7-fenil-1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 1, se produjo el compuesto del título a partir de hidrocioruro de 2-(1,6-dihidro-7-fenil-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina y anhídrido propiónico (rendimiento 67 %).

p.f.: 166-168°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl₃) δ : 1,02 (3H, t, J=7,7Hz), 2,01 (2H, q, J=7,7Hz), 2,96 (2H, t, J=7,3Hz), 3,44 (2H, q, J=7,3Hz), 3,54 (2H, t, J=8,6Hz), 3,70 (2H, s), 4,63 (2H, t, J=8,6Hz), 5,40 (1H, s, ancho), 6,70 (1H, d, J=8,1Hz), 7,21 (1H, d, J=8,1Hz), 7,26-7,50 (5H, m).

Ejemplo 46

N-[2-(7-fenil-1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butiramida

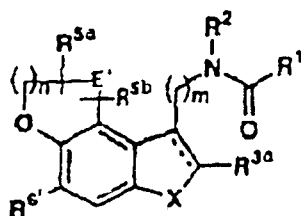
Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 14, se produjo el compuesto del título a partir de hidrocloreuro de 2-(1,6-dihidro-7-fenil-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina y cloruro de butirilo (rendimiento 71 %).

p.f.: 172-175°C (recristalizado en acetato de etilo/hexano)

RMN (CDCl₃) δ: 0,86 (3H, t, J=7,3Hz), 1,40-1,62 (2H, m), 1,95 (2H, t, J=7,3Hz), 2,96 (2H, t, J=7,1Hz), 3,44 (2H, q, J=7,1Hz), 3,54 (2H, t, J=8,8Hz), 5,41 (1H, s, ancho), 6,70 (1H, d, J=7,7Hz), 7,21 (1H, d, J=7,7Hz), 7,26-7,50 (5H, m).

Las estructuras químicas de los compuestos obtenidos en los ejemplos 19 a 46 se muestran en la Tabla 2 a continuación.

TABLA 2



Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{6'}	X	E'	m	n	---	Rotación óptica
19	Et	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	-	-
20	Et	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	-	-
21	Et	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ O	2	0	-	-
22	Pr	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ O	2	0	-	-
23	Et	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ O	2	1	-	-
24	Pr	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ O	2	1	-	-
25	Me	H	H	H	H	H	CH ₂	CH=N	2	0	-	-
26	Et	H	H	H	H	H	CH ₂	CH=N	2	0	-	-
27	Pr	H	H	H	H	H	CH ₂	CH=N	2	0	-	-
28	Et	H	H	H	H	Br	CH ₂	CH=CH	2	1	-	-
29	Et	H	H	H	H	Br	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	1	-	-
30	Et	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	1	-	-
31	Et	H	H	Me	Me	Br	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	-	-
32	Et	H	H	Me	Me	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	-	-
33	Et	H	H	Me	H	Br	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	-	-
34	Et	H	H	Me	CH ₂ OH	Br	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	-	-
35	Et	H	H	Me	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	-	-
36	Et	H	H	H	H	H	CH ₂	CONH	2	1	-	-
37	Pr	H	H	H	H	H	CH ₂	CONH	2	1	-	-
38	Et	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ NH	2	1	-	-
39	Pr	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ NH	2	1	-	-
40	Et	H	H	H	H	H	NHCHO	CH ₂ CH ₂	2	0	-	-
41	Et	H	H	H	H	H	NH	CH ₂ CH ₂	2	0	-	-
42	Pr	H	H	H	H	H	NHCHO	CH ₂ CH ₂	2	0	-	-
43	Pr	H	H	H	H	H	NH	CH ₂ CH ₂	2	0	-	-
44	Me	H	Ph	H	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	=	=
45	Et	H	Ph	H	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	=	=
46	Pr	H	Ph	H	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	=	=

Me: metilo, Et: etilo, Pr: propilo, Ph: fenilo

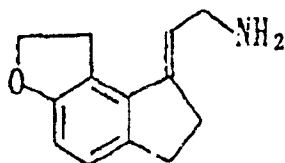
132
704

Ejemplo 47

(E)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ilideno)etilamina

5

10



15 Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 27, se produjo el compuesto del título a partir de (E)-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ilideno)acetonitrilo (rendimiento 65 %) en forma de un producto aceitoso.

RMN (CDCl₃) δ: 2,61-2,78 (2H, m), 2,80-2,94 (2H, m), 3,20-3,38 (4H, m), 4,56 (2H, t, J=8,8Hz), 5,83 (1H, m), 6,60 (1H, d, J=8,1Hz), 6,99 (1H, d, J=8,1Hz), oculto (2H).

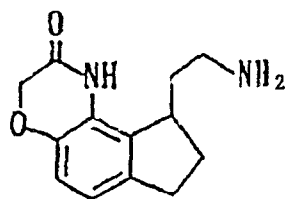
20

Ejemplo 48

9-(2-aminoetil)-1,7,8,9-tetrahidroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

25

30



35 Se suspendió (E)-(1,2,3,7,8,9-hexahidro-2-oxoindeno[5,4-b][1,4]oxazin-9-ilideno)acetonitrilo (3,0 g, 13,3 mmol) y níquel Raney (14,0 g) en una disolución saturada de amoníaco/etanol (300 ml). La suspensión se agitó durante 6 horas a 40°C en atmósfera de hidrógeno (490 kPa). La mezcla de reacción se enfrió y a continuación el catalizador de níquel Raney se separó por filtración. Del filtrado, el disolvente se separó por destilación a presión reducida para dejar un residuo aceitoso. El residuo se vertió en HCl 2N y se lavó con acetato de etilo. El pH de la capa acuosa se ajustó a 10 con una disolución acuosa 40 4N de hidróxido de sodio. La materia orgánica se extrajo de la capa acuosa con un disolvente mezcla de cloroformo/metanol (10:1). La disolución del extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo/éter isopropílico para dar el compuesto del título (rendimiento 1,9 g, 62 %)

45

p.f.: 128-134°C (recristalizado en acetato de etilo/éter isopropílico)

RMN (CDCl₃) δ: 1,40-1,90 (6H, m), 2,20-2,50 (2H, m), 2,70 (1H, dd, J=8,0 & 15,4Hz), 2,90-3,00 (2H, m), 3,40 (1H, q, J=7,9Hz), 4,44 (1H, d, J=15,0Hz), 4,58 (1H, d, J=15,0Hz), 6,75 (1H, d, J=8,0Hz), 6,79 (1H, d, J=8,0Hz).

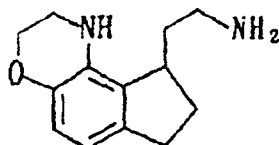
50

Ejemplo 49

2-(1,2,3,7,8,9-hexahidroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-9-il)etilamina

55

60



103
701

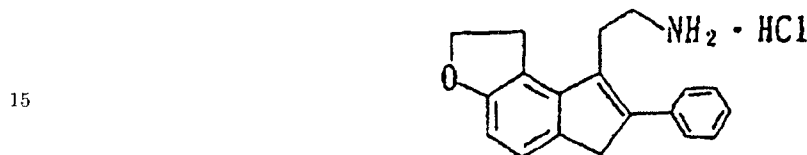
ES 2 175 350 T3

Sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 38, se produjo el compuesto del título a partir de 9-(2-aminoetil)-1,7,8,9-tetrahidroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-2-(3H)-ona (rendimiento 80 %) en forma de un producto aceitoso.

5 RMN (CDCl₃) δ : 1,10-3,20 (12H, m), 3,41 (2H, m), 4,20 (2H, m), 6,49 (1H, d, J=8,0Hz), 6,61 (1H, d, J=8,0Hz).

Ejemplo 50

10 Hidrocloruro de 2-(1,6-dihidro-7-fenil-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina



20 Una mezcla de (E)-(1,6,7,8-tetrahidro-7-fenil-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ilideno)acetonitrilo y (1,6-dihidro-7-fenil-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)acetonitrilo (0,815 mg, 2,98 mmol) se hidrogenó (490 kPa) sobre cobalto Raney (2,8 g) en amoníaco/etanol saturado (250 ml) a temperatura ambiente durante 6 horas. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con 10 % metanol/cloroformo. El extracto se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se disolvió en cloruro de hidrógeno saturado/etanol (20 ml) y se agitó durante una hora a 80°C. Después de enfriar se evaporó el disolvente. El residuo se recrystalizó en etanol para dar el compuesto del título (rendimiento 390 mg, 42 %).

p.f: 165-168°C (recrystalizado en etanol)

30 RMN (CDCl₃) δ : 2,87-3,14 (4H, m), 3,51 (2H, t, J=8,4Hz), 3,72 (2H, s), 4,58 (2H, t, J=8,4Hz), 6,63 (1H, d, J=7,9Hz), 7,19 (1H, d, J=7,9Hz), 7,30-7,58 (5H, m), 8,33 (2H, s ancho).

Ejemplo de formulación 1

35	(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 1	10,0 g
	(2) Lactosa	60,0 g
	(3) Almidón de maíz	35,0 g
40	(4) Gelatina	3,0 g
	(5) Estearato de magnesio	2,0 g

45 Una mezcla que comprende 10,0 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 1, 60,0 g de lactosa y 35,0 g de almidón de maíz se granuló con 30 ml de disolución acuosa de 10 % en peso de gelatina (3,0 g como gelatina) tamizando a través de un tamiz de malla de 1 mm, a continuación se secó y se tamizó de nuevo. Los gránulos resultantes se mezclaron con 2,0 g de estearato de magnesio y a continuación se les dio forma de comprimidos. Los comprimidos de núcleo resultantes se revistieron con un revestimiento de azúcar de una suspensión acuosa que comprende sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábica. Los comprimidos revestidos de esta forma se glasearon con cera de abeja. De este modo, se obtuvieron 1.000 comprimidos revestidos de azúcar.

Ejemplo de formulación 2

55	(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 1	10,0 g
	(2) Lactosa	70,0 g
	(3) Almidón de maíz	50,0 g
60	(4) Almidón soluble	7,0 g
	(5) Estearato de magnesio	3,0 g

134
7/8

ES 2 175 350 T3

10,0 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 y 3,0 g de estearato de magnesio se granularon con 70 ml de una disolución acuosa de almidón soluble (7,0 g como almidón soluble), a continuación se secaron y mezclaron con 70,0 g de lactosa y 50,0 g de almidón de maíz. Con la mezcla se formaron 1.000 comprimidos.

5 Ejemplo de formulación 3

	(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 19	1,0 g
	(2) Lactosa	60,0 g
10	(3) Almidón de maíz	35,0 g
	(4) Gelatina	3,0 g
15	(5) Estearato de magnesio	2,0 g

Una mezcla que comprende 1,0 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 19, 60,0 g de lactosa y 35,0 g de almidón de maíz se granuló con 30 ml de disolución acuosa de 10% en peso de gelatina (3,0 g como gelatina) tamizando a través de un tamiz de malla de 1 mm, a continuación se secó y se tamizó de nuevo. Los gránulos resultantes se mezclaron con 2,0 g de estearato de magnesio y a continuación se les dio forma de comprimidos. Los comprimidos de núcleo resultantes se revistieron con un revestimiento de azúcar de una suspensión acuosa que comprende sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Los comprimidos revestidos de esta forma se glasearon con cera de abeja. De este modo, se obtuvieron 1.000 comprimidos revestidos de azúcar.

25 Ejemplo experimental 1

Inhibición de la actividad de unión de 2-[¹²⁵I]yodomelatonina

Las partes frontales del cerebro de pollos de 7 días de edad (leghorn blancos) se homogeneizaron con tampón de ensayo enfriado en hielo (50 mM Tris-HCl, pH 7,7 a 25°C) y se centrifugó a 44.000 x g durante 10 minutos a 4°C. El pelet se lavó una vez con el mismo tampón y se almacenó a -30°C hasta su uso. Para el ensayo, el pelet de tejido congelado se descongeló y homogeneizó con el tampón de ensayo para formar una concentración de proteínas de 0,3-0,4 mg/l. Una parte alícuota de 0,4 ml de este material homogeneizado se incubó con un compuesto de ensayo y 80 pM de 2-[¹²⁵I]yodomelatonina en un volumen total de 0,5 ml durante 90 minutos a 25°C. La reacción se terminó añadiendo 3 ml de tampón de ensayo enfriado con hielo seguido inmediatamente de filtración a vacío en Whatman GF/B y se lavó adicionalmente dos veces con 3 ml de tampón de ensayo enfriado con hielo. La radiactividad en el filtro se determinó por medio del un contador γ . La unión específica se calculó restando la unión no específica que se determinó en presencia de melatonina 10⁻⁵M. La concentración de inhibición al 50% (IC₅₀) se determinó por el análisis log-probit. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3

Acción de inhibir la unión de 2-[¹²⁵I]yodomelatonina

45	Compuestos del Ejemplo	IC ₅₀ (nM)
	1	0,28
	2	0,13
50	3	0,46
	4	0,13
	5	0,082
	7	0,46
	8	0,22
55	11	0,048
	13	0,12
	14	0,24
	15	0,1
60	16	0,095
	Melatonina	0,68

135
75

ES 2 175 350 T3

De los resultados en la Tabla 3 anterior, se entiende que el compuesto (I) de la presente invención tiene excelente actividad agonista del receptor de melatonina.

Aplicabilidad industrial

5 Tal como se ha descrito con detalle y demostrado concretamente, el compuesto (I) de la presente invención o una de sus sales tiene excelente afinidad de unión al receptor de melatonina. Por lo tanto, la presente invención proporciona medicinas que son clínicamente útiles para prevenir y curar varios trastornos asociados con la actividad de la melatonina in vivo. Además, el compuesto (I) de la presente
10 invención o una de sus sales tiene excelente comportamiento in vivo y tiene excelente solubilidad en agua.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

758 176

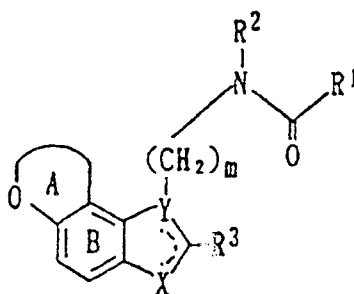
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:

5

10

15



en la que R¹ es

20

25

(i) un grupo alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o arilo C₆₋₁₄ que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxí, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono-alquilamino de C₁₋₆, di-alquilamino de C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀ y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado,

30

35

(ii) un grupo amino que puede estar substituido con 1 ó 2 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ y arilo C₆₋₁₄, cada uno de los cuales puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxí, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono-alquilamino de C₁₋₆, di-alquilamino de C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀ y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado, o

40

45

(iii) un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, grupo que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, alquinilo de C₂₋₆, alquenilo de C₂₋₆, aralquilo de C₇₋₁₁, arilo de C₆₋₁₀, alcoxi de C₁₋₆, ariloxi de C₆₋₁₀, formilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, aril de C₆₋₁₀-carbonilo, formiloxi, alquil de C₁₋₆-carboniloxi, aril de C₆₋₁₀-carboniloxi, carboxilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, aralquiloxi de C₇₋₁₁-carbonilo, carbamoilo, un alquilo de C₁₋₄ opcionalmente halogenado, oxo, amidino, imino, amino, mono-alquilamino de C₁₋₄, di-alquilamino de C₁₋₄, amino cíclico de 3 a 6 miembros, alquilenodioxí de C₁₋₃, hidroxí, nitro, ciano, mercapto, sulfo, sulfino, fosfono, sulfamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-sulfamoilo, di-alquil de C₁₋₆-sulfamoilo, alquiltio de C₁₋₆, ariltio de C₆₋₁₀, alquil de C₁₋₆-sulfínilo, aril de C₆₋₁₀-sulfínilo, alquil de C₁₋₆-sulfonilo y aril de C₆₋₁₀-sulfonilo;

50

55

R² es (i) un átomo de hidrógeno o (ii) un grupo alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o arilo de C₆₋₁₄ que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxí, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono-alquilamino de C₁₋₆, di-alquilamino de C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀, y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado;

60

R³ es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o arilo de C₆₋₁₄ que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxí, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono-alquilamino de C₁₋₆, di-alquilamino de C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀, y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado o (iii) un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros que contiene, además de

átomos de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, grupo que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, alquinilo de C₂₋₆, alquenilo de C₂₋₆, aralquilo de C₇₋₁₁, arilo de C₆₋₁₀, alcoxi de C₁₋₆, ariloxi de C₆₋₁₀, formilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, aril de C₆₋₁₀-carbonilo, formiloxi, alquil de C₁₋₆-carboniloxi, aril de C₆₋₁₀-carboniloxi, carboxilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, aralquilo de C₇₋₁₁-carbonilo, carbamoilo, un alquilo de C₁₋₄ opcionalmente halogenado, oxo, amidino, imino, amino, mono-alquilamino de C₁₋₄, di-alquilamino de C₁₋₄, amino cíclico de 3 a 6 miembros, alquilenodioxo de C₁₋₃, hidroxilo, nitro, ciano, mercapto, sulfo, sulfino, fosfeno, sulfamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-sulfamoilo, di-alquil de C₁₋₆-sulfamoilo, alquiltio de C₁₋₆, ariltio de C₆₋₁₀, alquil de C₁₋₆-sulfino, aril de C₆₋₁₀-sulfino, alquil de C₁₋₆-sulfonilo y aril de C₆₋₁₀-sulfonilo;

X representa CHR⁴, NR⁴, O o S en las que:

R⁴ es (i) un átomo de hidrógeno o (ii) un grupo alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o arilo de C₆₋₁₄ que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono-alquilamino de C₁₋₆, di-alquilamino de C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀, y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado;

Y representa C, CH, o N, con tal de que cuando X es CH₂, Y es C o CH;

..... representa un enlace sencillo o un doble enlace;

El anillo A es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de oxígeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, grupo que puede estar substituido con 1 a 4 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en (i) un grupo alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o arilo de C₆₋₁₄ que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono-alquilamino de C₁₋₆, di-alquilamino de C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀ y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado, (ii) un halógeno, (iii) alcoxi de C₁₋₆, (iv) ariloxi de C₆₋₁₀, (v) formilo, (vi) alquil de C₁₋₆-carbonilo, (vii) aril de C₆₋₁₀-carbonilo, (viii) formiloxi, (ix) alquil de C₁₋₆-carboniloxi, (x) aril de C₆₋₁₀-carboniloxi, (xi) carboxilo, (xii) alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, (xiii) aralquilo de C₇₋₁₁-carbonilo, (xiv) carbamoilo, (xv) un alquilo de C₁₋₄ opcionalmente halogenado, (xvi) oxo, (xvii) amidino, (xviii) imino, (xix) amino, (xx) mono-alquilamino de C₁₋₄, (xxi) di-alquilamino de C₁₋₄, (xxii) amino cíclico de 3 a 6 miembros, (xxiii) alquilenodioxo de C₁₋₃, (xxiv) hidroxilo, (xxv) nitro, (xxvi) ciano, (xxvii) mercapto, (xxviii) sulfo, (xxix) sulfino, (xxx) fosfeno, (xxxii) sulfamoilo, (xxxiii) mono-alquil de C₁₋₆-sulfamoilo, (xxxiiii) di-alquil de C₁₋₆-sulfamoilo, (xxxv) alquiltio de C₁₋₆, (xxxvi) ariltio de C₆₋₁₀, (xxxvii) alquil de C₁₋₆-sulfino, (xxxviii) aril de C₆₋₁₀-sulfino, (xxxix) alquil de C₁₋₆-sulfonilo, (xl) aril de C₆₋₁₀-sulfonilo; el anillo B es un anillo bencénico que puede estar substituido con 1 ó 2 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en (i) un halógeno, (ii) un grupo alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o arilo de C₆₋₁₄ que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono-alquilamino de C₁₋₆, di-alquilamino de C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀, y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado,

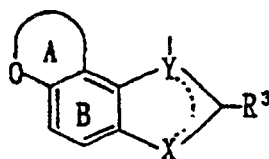
(iii) un grupo amino que puede estar substituido con 1 ó 2 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ y arilo de C₆₋₁₄, cada uno de los cuales puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono-alquilamino de C₁₋₆, di-alquilamino de C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀, y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado, (iv) un grupo alcanoilamino de C₁₋₆, (v) un grupo alcoxi de C₁₋₆ que puede estar substituido con 1 a 3 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono-alquilamino de C₁₋₆,

di-alquilamino de C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀ y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado o (vi) un grupo alquilenodioxo de C₁₋₃; y

5 m representa un número entero de 1 a 4,

o una de sus sales.

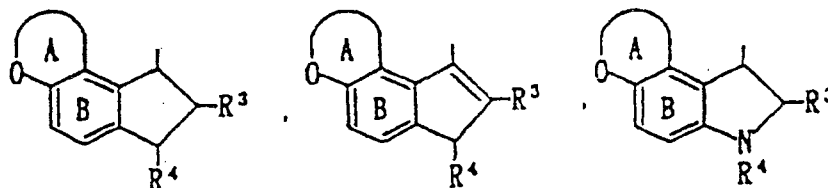
10 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que



15

20

es

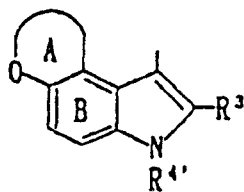


25

30

o

35



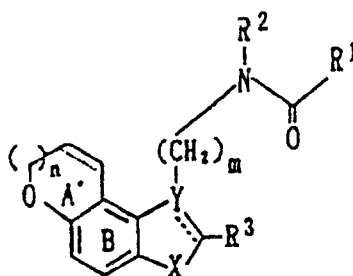
40

45

en la que R^{4'} es como se define para R⁴ en la reivindicación 1 y los otros símbolos son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de la fórmula:

50



55

60

13A
211

en la que el anillo A' es como se define para el anillo A en la reivindicación 1;

n es un número entero de 0 a 2,

5 ----- y son iguales o diferentes y cada uno es un enlace sencillo o un doble enlace;

y los otros símbolos son como se definen en la reivindicación 1.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es

10 un grupo alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o arilo de C₆₋₁₄, que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono-alquilamino de C₁₋₆, di-alquilamino de C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, 15 mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀, y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado,

un grupo amino que puede estar substituido con 1 ó 2 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo de C₁₋₆ y arilo de C₆₋₁₄, cada uno de los cuales puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono-alquilamino de C₁₋₆, di-alquilamino de C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀, y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado, o

25 un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene nitrógeno, grupo que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, alquino de C₂₋₆, alqueno de C₂₋₆, aralquilo de C₇₋₁₁, arilo de C₆₋₁₀, alcoxi de C₁₋₆, ariloxi de C₆₋₁₀, formilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, aril de C₆₋₁₀-carbonilo, formiloxi, alquil de C₁₋₆-carboniloxi, 30 aril de C₆₋₁₀-carboniloxi, carboxilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, aralquiloxi de C₇₋₁₁-carbonilo, carbamoilo, un alquilo de C₁₋₄ opcionalmente halogenado, oxo, amidino, imino, amino, mono-alquilamino de C₁₋₄, di-alquilamino de C₁₋₄, amino cíclico de 3 a 6 miembros, alquilenodioxo de C₁₋₃, hidroxilo, nitro, ciano, mercapto, sulfo, sulfino, fosfono, sulfamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-sulfamoilo, di-alquil de C₁₋₆-sulfamoilo, alquiltio de C₁₋₆, ariltio de C₆₋₁₀, alquil de C₁₋₆-sulfino, aril de C₆₋₁₀-sulfino, alquil de C₁₋₆-sulfonilo, 35 y aril de C₆₋₁₀-sulfonilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado.

40 6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono-alquilamino de C₁₋₆, di-alquilamino de C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀, y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es un átomo de hidrógeno.

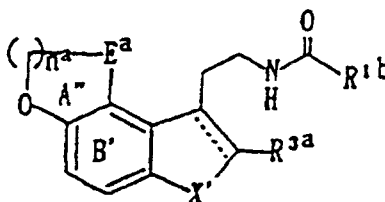
50 8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es un átomo de hidrógeno o como se define en la reivindicación 1 para R³ en el apartado (ii).

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es un átomo de hidrógeno.

55 10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi de C₁₋₆, amino, mono-alquilamino de C₁₋₆, di-alquilamino de C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀, y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado.

212

11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X es CHR⁴.
12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X es CHR⁴ y es un enlace sencillo.
13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que X es CH₂.
14. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X es NR⁴.
15. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es C o CH.
16. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es CH.
17. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que m es 2.
18. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo A es un anillo de tetrahydrofurano.
19. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo A está sin substituir.
20. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo B está sin substituir.
21. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que n es 0 ó 1.
22. Un compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de la fórmula:



en la que R^{1b} es alquilo de C₁₋₆,

X' es CH₂, NH o NCHO,

..... es un enlace sencillo o un doble enlace,

R^{3a} es un átomo de hidrógeno o fenilo,

E^a es CH₂CH₂, CH=CH, CH₂O, CH=N, CONH o CH₂NH,

n es 0 ó 1,

el anillo A' es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene oxígeno que puede estar substituido con 1 ó 2 alquilo de C₁₋₆ opcionalmente substituido con un hidroxilo, y el anillo B' es un anillo bencénico que puede estar substituido con un halógeno.

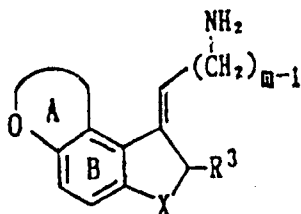
23. Un compuesto según la reivindicación 22, en el que es un enlace sencillo y X' es NH.
24. Un compuesto según la reivindicación 1, que es (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida.
25. Un compuesto según la reivindicación 1, que es N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]propionamida.
26. Un compuesto según la reivindicación 1, que es N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]butiramida.

AI
213

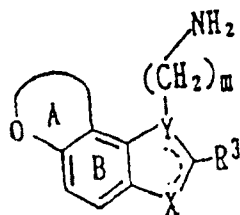
27. Un compuesto según la reivindicación 1, que es N-[2-(7-fenil-1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida.

28. Un compuesto según la reivindicación 1, que es N-[2-(7-fenil-1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butiramida.

29. Un procedimiento para producir un compuesto según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (i):



en la que todos los símbolos son como se definen en la reivindicación 1, o (ii):



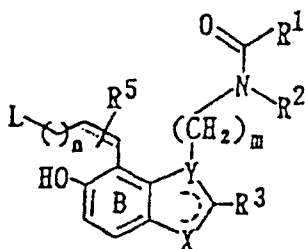
en la que todos los símbolos son como se definen en la reivindicación 1,

o una de sus sales, con un compuesto de la fórmula:



en la que R^1 es como se define en la reivindicación 1, o una de sus sales o uno de sus derivados reactivos, y si es necesario, someter el compuesto resultante a reducción y/o alquilación.

30. Un procedimiento para producir un compuesto según la reivindicación 4, que comprende someter un compuesto de la fórmula:



en la que R^5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi de C_{1-6} , un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano o un grupo amino, en el que el grupo alquilo de C_{1-6} , el grupo alcoxi de C_{1-6} y el grupo amino pueden estar substituidos con 1 a 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, un alquilo de C_{1-6} opcionalmente halogenado, alcoxi de C_{1-6} , amino, mono-alquilamino de C_{1-6} , di-alquilamino de

42
714

C₁₋₆, carboxilo, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, di-alquil de C₁₋₆-carbamoilo, aril de C₆₋₁₀-carbamoilo, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀, y un alquil de C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente halogenado;

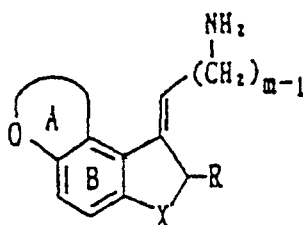
- 5 L representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo y un grupo arilsulfonilo;

y los otros símbolos son como se definen en la reivindicación 3, o una de sus sales para ciclación, y si es necesario, someter a reducción el compuesto resultante.

10

31. Un compuesto de la fórmula

15



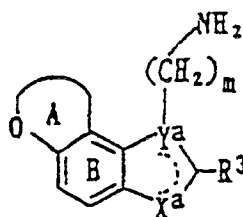
20

en la que los símbolos son como se definen en la reivindicación 1, o una de sus sales.

25

32. Un compuesto de la fórmula:

30



35

en la que X^a representa CHR^{4a}, NR^{4a}, O o S en las que R^{4a} es como se define para R⁴ en la reivindicación 1;

40

Y^a representa C, CH o N, con tal de que cuando X^a es NH o NCH₃, Y^a es CH o N; y los otros símbolos son como se definen en la reivindicación 1, o una de sus sales.

- 45 33. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1.

34. Una composición según la reivindicación 33, que tiene una afinidad de unión al receptor de melatonina.

- 50 35. Una composición según la reivindicación 34, que es un agente de regulación del ritmo circadiano.

36. Una composición según la reivindicación 34, que es un agente de regulación del ritmo de sueño-vigilia.

- 55 37. Una composición según la reivindicación 34, que es un agente de regulación del síndrome de cambio de zona horaria.

38. Una composición según la reivindicación 34, que es un agente terapéutico de los trastornos del sueño.

- 60 39. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para fabricar una composición farmacéutica para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con la acción de la melatonina en mamíferos.

113
711

ES 2 175 350 T3

40. Un compuesto según la reivindicación 1, que es N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]acetamida.

41. Un compuesto según la reivindicación 31, que es (E)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ilideno)etilamina.

42. Un compuesto según la reivindicación 32, que es 2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
