

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 311 245**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/423 (2006.01)**C07D 263/58** (2006.01)**C07D 413/12** (2006.01)**A61P 25/00** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05850037 .2**(96) Fecha de presentación : **06.12.2005**(97) Número de publicación de la solicitud: **1827427**(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

(54) Título: **Derivados de ariloxietilamina con una combinación de agonismo parcial del receptor de dopamina-D₂ e inhibición de la reabsorción de serotonina.**

(30) Prioridad: **08.12.2004 US 634074 P**
08.12.2004 EP 04106394

(73) Titular/es: **Solvay Pharmaceuticals B.V.**
C.J. van Houtenlaan 36
1381 CP Weesp, NL

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2009

(72) Inventor/es: **Feeenstra, Roelof, W.;**
Stoit, Axel;
Terpstra, Jan-Willem;
Pras-Raves, Maria, L.;
McCreary, Andrew, C.;
Van Vliet, Bernard, J.;
Hesselink, Mayke, B.;
Kruse, Cornelis, G. y
Van Scharrenburg, Gustaaf, J.M.

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2009

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ariloxietilamina con una combinación de agonismo parcial del receptor de dopamina-D₂ e inhibición de la reabsorción de serotonina.

5 La presente invención se refiere a un grupo de nuevos derivados de ariloxietilamina con un doble modo de acción: inhibición de la reabsorción de serotonina y agonismo parcial de receptores de dopamina-D₂. La invención también se refiere al uso de un compuesto revelado en esta memoria descriptiva para la fabricación de un medicamento que tiene un efecto beneficioso. Un efecto beneficioso se revela en esta memoria descriptiva o es aparente para una persona experta en la técnica a partir de la memoria descriptiva y el conocimiento general comprendido en la técnica. La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección. Más particularmente, la invención se refiere a un nuevo uso para el tratamiento de una enfermedad o afección revelada en esta memoria descriptiva o aparente para una persona experta en la técnica a partir de la memoria descriptiva y el conocimiento general comprendido en la técnica. En realizaciones de la invención 10 se usan compuestos específicos revelados en esta memoria descriptiva para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de trastornos en los cuales están implicados receptores de dopamina-D₂ y sitios de reabsorción de serotonina, o que pueden tratarse vía la manipulación de aquellos receptores.

20 Compuestos con una acción doble como antagonistas de dopamina-D₂ e inhibidores de reabsorción de serotonina se conocen a partir de los documentos WO 00/023441, WO 00/069424 y WO 01/014330. Esta combinación de actividades es útil para el tratamiento de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos: posibilita un tratamiento más completo de todos los síntomas de la enfermedad (p. ej., síntomas positivos y síntomas negativos).

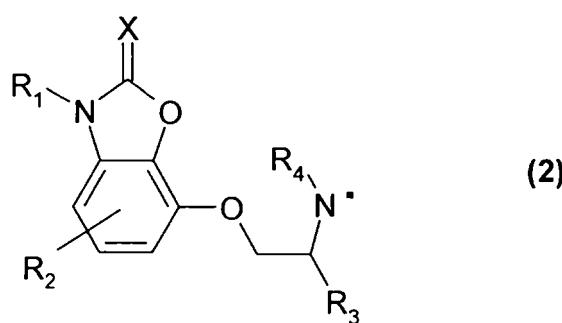
25 El objeto de la presente invención fue proveer compuestos adicionales con una acción doble como agonistas parciales de dopamina-D₂ e inhibidores de reabsorción de serotonina.

La invención se refiere a un grupo de nuevos compuestos de fórmula (1):

30 Z-T-Ar (1)

donde:

35 Z es un fragmento que tiene la fórmula general (2)



50 donde:

X = S u O,

55 R₁ es H, alquilo(C₁-C₆), CF₃, CH₂CF₃, OH u O-alquilo(C₁-C₆),

R₂ es H, alquilo(C₁-C₆), halógeno o ciano,

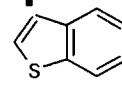
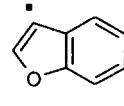
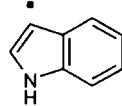
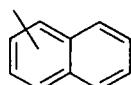
R₃ es H ó alquilo(C₁-C₆),

60 R₄ es H, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente substituído con un átomo de halógeno,

T es una cadena de 2-7 átomos de carbono saturada o no saturada, donde un átomo de carbono puede estar reemplazado con un átomo de nitrógeno, opcionalmente substituído con un grupo alquilo(C₁-C₃), CF₃ ó CH₂CF₃, o un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, estando dicha cadena opcionalmente substituída con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), halógeno, ciano, trifluorometilo, OCF₃, SCF₃, OCHF₂ y nitro,

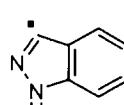
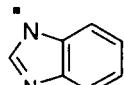
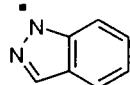
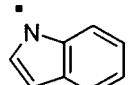
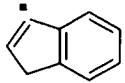
Ar se selecciona entre los grupos:

5



10

15



tal grupo Ar además puede estar opcionalmente substituído con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), halógeno, ciano, trifluorometilo, OCF₃, SCF₃, OCHF₂ y nitró,

y donde en tales grupos Ar que contienen un anillo de cinco miembros, el doble enlace del anillo de cinco miembros puede ser saturado,

y a tautómeros, estereoisómeros y N-óxidos de los mismos, así como a las sales, hidratos y solvatos farmacológi-camente aceptables de dichos compuestos de fórmula (1) y sus tautómeros, estereoisómeros y N-óxidos.

En la fórmula (2), el punto sobre el átomo de N es el punto de unión del grupo “T-Ar”. En los grupos “Ar”, el punto representa el punto de unión del grupo “T”.

En la descripción de los substituyentes, la abreviatura “alquilo(C₁₋₃)” significa “metilo, etilo, n-propilo o isopropilo”.

Los profármacos de los compuestos arriba mencionados se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Los profármacos son agentes terapéuticos que son inactivos de por sí, pero que se transforman en uno o más metabolitos activos. Los profármacos son derivados bioreversibles de moléculas de fármacos, usadas para superar algunas barreras que limitan la utilidad de la molécula del fármaco madre. Estas barreras incluyen, pero no están limitadas a, solubilidad, permeabilidad, estabilidad, metabolismo presistémico y limitaciones de la molécula pretendida (Medicinal Chemistry: Principles and Practice, 1994, Ed.: F. D. King, p. 215; J. Stella, “*Prodrugs as therapeutics*”, *Expert Opin. Ther. Patents*, 14(3), 277-280, 2004; P. Ettmayer *et al.*, “*Lessons learned from marketed and investigational prodrugs*”, *J. Med. Chem.*, 47, 2393-2404, 2004). Los profármacos, es decir los compuestos que al ser administrados a humanos por cualquier ruta conocida se metabolizan hasta compuestos que tienen la fórmula (1), pertenecen a la invención. Esto se refiere en particular a compuestos con grupos amino primarios o secundarios o hidroxi. Tales compuestos pueden hacerse reaccionar con ácidos orgánicos para proporcionar compuestos de fórmula (1) en la que está presente un grupo adicional que puede ser eliminado fácilmente después de la administración, por ejemplo, pero no estando limitado a, un grupo amidino, enamina, una base de Mannich, un derivado de hidroxil-metileno, un derivado de O-(aciloximetilencarbamato), carbamato, éster, amida o enaminona.

Los N-óxidos de los compuestos arriba mencionados se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Las aminas terciarias pueden formar o no metabolitos N-óxido. La medida en la cual tiene lugar la N-oxidación varía desde cantidades traza hasta una conversión casi cuantitativa. Los N-óxidos pueden ser más activos o menos activos que las aminas terciarias correspondientes. Mientras que los N-óxidos se reducen fácilmente a sus aminas terciarias correspondientes mediante medios químicos, en el cuerpo humano esto ocurre en grados variables. Algunos N-óxidos experimentan una conversión reductiva casi cuantitativa para formar las aminas terciarias correspondientes, en otros casos la conversión es una mera reacción de trazas o incluso está completamente ausente. (M.H. Bickel: “*The pharmacology and Biochemistry of N-oxides*”, *Pharmacological Reviews*, 21(4), 325 - 355, 1969).

Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención muestran elevada afinidad tanto por el receptor de dopamina D₂ como por el sitio de reabsorción de serotonina. Los compuestos muestran una actividad con grado variable de agonismo en los receptores de dopamina-D₂. Todos los compuestos muestran actividad como inhibidores de la reabsorción de la serotonina, ya que potencian el comportamiento inducido por 5-HTP en ratones (B.L. Jacobs., “*An animal behaviour model for studying central serotonergic synapses*”, *Life Sci.*, 1976, 19(6), 777-785).

Contrariamente el uso de agonistas o antagonistas completos del receptor de dopamina-D₂, el uso de agonistas parciales del receptor de dopamina-D₂ ofrece una medicación dinámica que se autoajusta momento a momento basándose en el estado endógeno del paciente. De este modo, provee la modulación flexible deseada del sistema de dopamina y evita los numerosos efectos adversos causados, ya sea por el tratamiento que utiliza agonistas completos del re-

ceptor de dopamina-D₂ tal como bromocriptina (alucinaciones, náusea, vómito, disquinesia, hipotensión ortostática, somnolencia) o por el uso de antagonistas completos del receptor dopamina-D₂ tal como haloperidol (embotamiento emocional, disforia, disquinesia tardía). Debido a estos muchos efectos adversos, los agonistas y antagonistas completos han encontrado solamente un uso muy limitado en la terapia de trastornos depresivos y de ansiedad. Los agonistas 5 parciales del receptor de dopamina-D₂ no solo muestran una modulación flexible y un perfil de efecto secundario favorable, sino también tienen un perfil ansiolítico pronunciado en modelos animales relevantes (Drugs of the Future 2001, 26(2): 128-132).

10 Los agonistas parciales del receptor de dopamina-D₂, de acuerdo con la presente invención, son compuestos que - cuando se someten a ensayo en un intervalo de concentraciones en la cual producen una respuesta - logran una activación en el ensayo funcional de acumulación de cAMP en células (descrito más abajo). Los agonistas parciales del receptor de dopamina-D₂ actuarán como agonista en los casos en los cuales el tono sináptico endógeno de la dopamina es bajo, o en presencia de un antagonista completo del receptor de dopamina-D₂, y actuarán como antagonista en los 15 casos en los cuales el tono sináptico endógeno de la dopamina es elevado, o en presencia de un agonista completo del receptor de dopamina-D₂. Igual que los agonistas completos, los agonistas parciales del receptor de dopamina-D₂ son generalmente activos en sistemas sensibilizados. Inducen una vuelta contralateral en ratas con lesiones unilaterales con 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA) en la substantia nigra pars compacta. En monos tití comunes tratados con MPTP producen una reversión potente y de larga duración de síntomas motrices (Drugs of the Future 2001, 26(2): 128-132). Contrariamente a agonistas completos, sin embargo, los agonistas parciales de dopamina-D₂ son substancialmente 20 menos activos en sistemas no sensibilizados: difícilmente revierten la hipolocomoción inducida por reserpina en ratas.

25 Para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (CNS) que implican un sistema dopaminérgico sobre-activo se recomienda una preparación farmacéutica que combina actividad agonista parcial del receptor de dopamina-D₂ con baja actividad funcional intrínseca y actividad inhibitoria de la reabsorción de serotonina. En caso de un trastorno que implica insuficiencia de dopamina, una preparación farmacéutica que combina actividad agonista parcial del receptor de dopamina-D₂ con elevada actividad funcional intrínseca y actividad de reabsorción de serotonina de acuerdo con la invención tiene ventajas considerables.

30 Trastornos caracterizados por fluctuaciones dinámicas en la neurotransmisión de dopamina, tales como depresión bipolar y adicción, se beneficiarán particularmente del ajuste flexible del sistema de dopamina por los agonistas parciales del receptor de dopamina-D₂ en la preparación farmacéutica. La combinación de esta actividad "estabilizadora de la neurotransmisión dopaminérgica" con la actividad inhibitoria de la reabsorción de serotonina aumentará la eficacia antidepresiva y ansiolítica. Los compuestos pueden usarse para el tratamiento de afecciones o enfermedades del sistema 35 nervioso central causadas por trastornos en los sistemas dopaminérgicos y serotonérgicos, por ejemplo: agresión, trastornos de ansiedad, autismo, vértigo, depresión, trastornos de la cognición o memoria, enfermedad de Parkinson, y en particular esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

40 Sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse mediante procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo mezclando un compuesto de la presente invención con un ácido adecuado, por ejemplo un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, o con un ácido orgánico.

Preparaciones farmacéuticas

45 Los compuestos de la invención se pueden presentar en formas adecuadas para la administración mediante procesos usuales, utilizando substancias auxiliares tales como materiales vehículos líquidos o sólidos. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse en forma entérica, oral, parenteral (intramuscular o intravenosa), rectal o local (tópica). Pueden administrarse en forma de disoluciones, polvos, comprimidos, cápsulas (incluyendo 50 microcápsulas), ungüentos (cremas o geles) o supositorios. Excipientes adecuados para tales formulaciones son los rellenos y diluyentes líquidos o sólidos, disolventes, emulsionantes, lubricantes, saborizantes, colorantes y/o sustancias tampón farmacéuticamente usuales. Substancias auxiliares usadas frecuentemente que pueden mencionarse son carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, lactoproteína, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales tales como aceite de hígado de pescado, aceite de girasol, maní 55 o sésamo, polietilenglicol y disolventes tales como, por ejemplo, agua estéril y alcoholes mono- o polihidroxilados tales como glicerol.

Los compuestos de la presente invención son administrados generalmente como composiciones farmacéuticas que son realizaciones importantes y nuevas de la invención debido a la presencia de los compuestos, más particularmente 60 los compuestos específicos revelados en esta memoria descriptiva. Tipos de composiciones farmacéuticas que pueden usarse incluyen, pero no están limitados a, comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, disoluciones, disoluciones parenterales, supositorios, suspensiones y otros tipos revelados en esta memoria descriptiva o aparentes para una persona experta en la técnica de esta memoria descriptiva y el conocimiento general de la técnica. En realizaciones de la invención, se provee un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más envases llenos con uno o más de los 65 ingredientes de una composición farmacéutica de la invención. Con tal envase (tales envases) pueden estar asociados varios materiales escritos, tales como instrucciones de uso o una nota en forma exigida por la agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, nota que refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, el uso o la venta para la administración humana o veterinaria.

ES 2 311 245 T3

Métodos farmacológicos

Afinidad in vitro por receptores de dopamina-D₂

5 La afinidad de los compuestos por receptores de dopamina-D₂ se determinó utilizando el ensayo de ligadura del receptor descrito por: I. Creese, R. Schneider y S.H. Snyder: “[³H]-Spiperone labels dopamine receptors in rat pituitary and brain”, Eur. J. Pharmacol., 46, 377 - 381, 1977.

Afinidad in vitro por sitios de reabsorción de serotonina

10 La afinidad de los compuestos por sitios de reabsorción de serotonina se determinó utilizando el ensayo de unión de receptor descrito por E. Habert *et al.*: “Characterisation of [³H]-paroxetine binding to rat cortical membranes”, Eur.J.Pharmacol., 118, 107-114, 1985.

Inhibición de la acumulación de [³H]-cAMP inducida por forscolina

15 Se midió la *actividad funcional in vitro* en receptores de dopamina-D₂, incluyendo la actividad intrínseca (ϵ) de los compuestos de la invención determinando su capacidad para inhibir la acumulación de [³H]-cAMP inducida por forscolina.

20 Receptores de dopamina D_{2,L} humana se clonaron en células CHO-K1 de línea celular de fibroblasto y se obtuvieron del Dr. Grandy, Vollum Institute, Portland, Oregon, USA. Las células CHO se cultivaron en un medio de cultivo de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), suplementado con suero de ternero fetal al 10% inactivado por calor, glutamina 2 mM, piruvato 1 mM, 5000 unidades/ml de penicilina, 5000 μ g/ml de estreptomicina y 200 μ g/ml de G-418 a 37°C en una atmósfera de 93% de aire/7% de CO₂. Para la incubación con compuestos de ensayo, se usaron cultivos confluentes cultivados en placas de 24 cavidades. Como rutina se ensayó cada afección o sustancia por cuadruplicado. A las células se agregó 1 μ Ci de [³H]-adenina en 0,5 ml de medio/cavidad. Despues de 2 horas, los cultivos se lavaron con 0,5 ml de PBS que contenía 1 mM del inhibidor de fosfodiesterasa isobutilmetilxantina (IBMX) y se incubaron durante 20 min con 0,5 ml de PBS que contenía IBMX 1 mM y forscolina con o sin compuesto de ensayo. 25

30 Despues de la aspiración, la reacción se detuvo con 1 ml de ácido tricloroacético al 5% (p/v). Los [³H]-ATP y [³H]-cAMP formados en el extracto celular se sometieron a ensayo según lo descrito por Solomon Y, Landos C, Rodbell M, 1974, A highly selective adenylyl cyclase assay, Anal Biochem 58:541-548 y Weiss S, Sebben M, Bockaert JJ, 1985, Corticotropin-peptide regulation of intracellular cyclic AMP production in cortical neurons in primary culture, J Neurochem 45:869-874. 0,8 ml de extracto se pasaron sobre columnas de Dowex (50WX-4 200-400 de malla) y de 35 óxido de aluminio, eluyendo con agua e imidazol 0,1 M (pH=7,5). Los eluados se mezclaron con 7 ml de Insta-gel y se midió la radioactividad con un contador de centelleo en líquido. La conversión de [³H]-ATP en [³H]-cAMP se expresó como la relación porcentual de la radioactividad en la fracción de cAMP en comparación con la radioactividad combinada en ambas fracciones cAMP y ATP, y se restó la actividad basal para corregir la actividad espontánea.

40 Los compuestos de ensayo se obtuvieron como disoluciones patrón 10 mM en DMSO al 100% y diluyendo en PBS/IBMX para obtener las concentraciones finales. Típicamente, los compuestos se utilizaron en concentraciones en el intervalo desde 10⁻¹⁰M hasta 10⁻⁵M. A partir de los datos de radioactividad determinados por cuadruplicado, se tomó el promedio como una estimación de los efectos, mediados por el receptor e inducidos por el fármaco, de una acumulación específica del segundo mensajero, expresados como porcentaje de los valores de control (acumulación de cAMP estimulada por forscolina, substrayendo la actividad basal). Utilizando el programa de ajuste de curva no lineal INPLOT o el programa de ajuste Excel-add-in XL-Fit, los valores promedio se representaron gráficamente en función de la concentración (molar) de fármaco y se construyó una curva sigmoide (curva logística de cuatro parámetros). La conversión estimulada máxima inducida por forscolina se toma como valor máximo, y la inhibición máxima (usualmente a concentraciones del fármaco 10⁻⁶ M o 10⁻⁵ M) se toma como valor mínimo, y estos valores se consideraron 45 como fijos durante el proceso de ajuste. De este modo, de varios experimentos se promedian las concentraciones del compuesto que causan el 50% de la inhibición máxima obtenida de la acumulación de cAMP inducida por forscolina (EC₅₀), y se presentan como pEC₅₀ promedio \pm error estándar de medición (SEM). La potencia antagonista se evalúa co-incubando células con una concentración fija de agonista y concentraciones específicas de antagonista. Los procedimientos de ajuste de curva son idénticos a los utilizados para estimar los valores EC₅₀. Así se obtienen valores IC₅₀, 50 es decir la concentración capaz de lograr el 50% del antagonismo máximo que puede lograrse con este compuesto. Los valores IC₅₀ son corregidos utilizando una ecuación de Cheng-Prusoff, efectuando la corrección por la concentración de agonista y los valores EC₅₀ obtenidos en el mismo experimento. Por lo tanto, K_b = IC₅₀/(1+ [agonista]/EC₅₀, agonista). El valor pA₂ correspondiente es -log (K_b). El ajuste de la curva concentración-respuesta permite estimar valores pEC₅₀ y el efecto máximo lograble (actividad intrínseca o eficacia (ϵ)). Un agonista completo del receptor tiene ϵ = 1, un antagonista completo del receptor tiene ϵ = 0, y un agonista parcial del receptor tiene una actividad intrínseca intermedia. 55

60

Dosificación

65 La afinidad de los compuestos de la invención por receptores de dopamina-D₂ y sitios de reabsorción de serotonina se determinó según lo descrito previamente. A partir de la afinidad de unión medida para un compuesto dado de fórmula (1), puede estimarse una dosis eficaz mínima teórica. A una concentración del compuesto igual a dos veces el valor K_i medido, 100% de los receptores serán ocupados probablemente por el compuesto. Convirtiendo esta concentración

a mg de compuesto por kg de paciente proporciona una dosis eficaz mínima teórica, asumiendo una biodisponibilidad ideal. Consideraciones farmacocinéticas, farmacodinámicas y otras pueden modificar la dosis real administrada hasta un valor mayor o menor. La dosificación administrada convenientemente es de 0,001 - 1000 mg/kg, preferentemente 0,1-100 mg/kg de peso corporal del paciente.

5

Tratamiento

El término "tratamiento", según lo usado en esta memoria descriptiva, se refiere a cualquier tratamiento de una afección o enfermedad de un mamífero, preferentemente humano, e incluye: (1) evitar que la enfermedad o afección 10 tenga lugar en un sujeto que puede estar predisposto a la enfermedad, pero al que todavía no se le ha diagnosticado, (2) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo, (3) aliviar la enfermedad o afección, es decir, causar una regresión de la afección, o (4) aliviar las afecciones causadas por la enfermedad, es decir, detener los síntomas de la enfermedad.

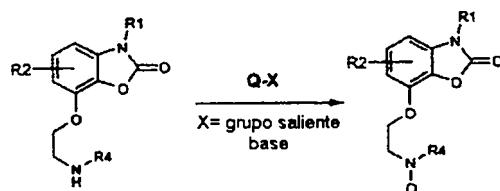
15 La preparación de los compuestos que tienen la fórmula (I) será descrita ahora con mayor detalle en los ejemplos siguientes.

Ejemplos

20 El átomo de H del resto N-H de las aminas I-H a V-H puede ser reemplazado por Q por dos vías químicas diferentes, A y B, que llevan eventualmente a los compuestos de la invención enumerados en la Tabla 1 (véase abajo).

Método A

25



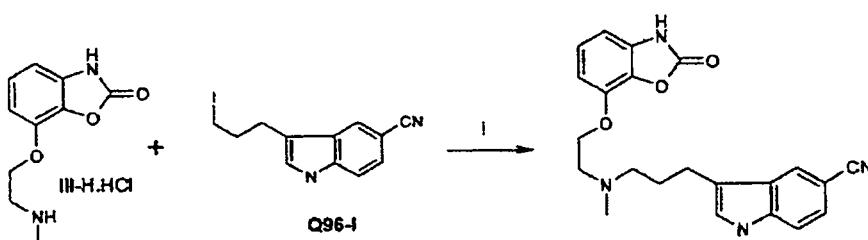
esquema A1

35

30 Los compuestos se prepararon mediante la síntesis representada en el esquema A1: una amina (una de las cinco I-H a V-H, las estructuras se dan más abajo) se hizo reaccionar con Q-X (X = grupo saliente como, por ejemplo, Cl, Br, I) en, por ejemplo, acetonitrilo o butironitrilo, actuando Et(i-Pr)₂N como una base, en algunos casos se agregó KI (o 40 NaI). En vez de Et(i-Pr)₂N puede usarse Et₃N.

Ejemplo 1

45



esquema A2

60

Esquema A2, etapa i

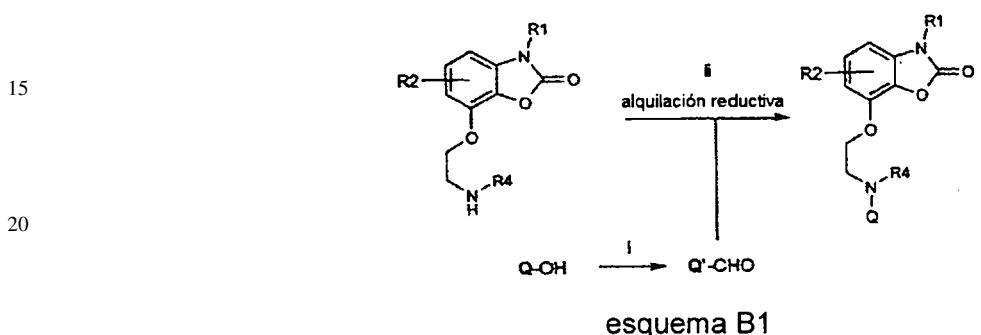
65 Una mezcla de 0,8 g (3,27 mmol) de amina III-H.HCl, 1,13 g (3,65 mmol) de yoduro y 2,31 ml (12,7 mmol) de diisopropiletilamina en 140 ml de butironitrilo se calentó a temperatura de refluo durante 22 horas. La mezcla de reacción se dejó en reposo hasta alcanzar temperatura ambiente y después de la concentración a vacío se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO₂, eluyente: acetato de etilo/metanol/amoníaco 92/7,5/0,5

v/v). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a vacío y el residuo se suspendió y se agitó en éter diisopropílico. El sólido resultante se aisló mediante filtración. Rendimiento 0,71 g (55%). P.f. 62-5°C.

5 **Método B**

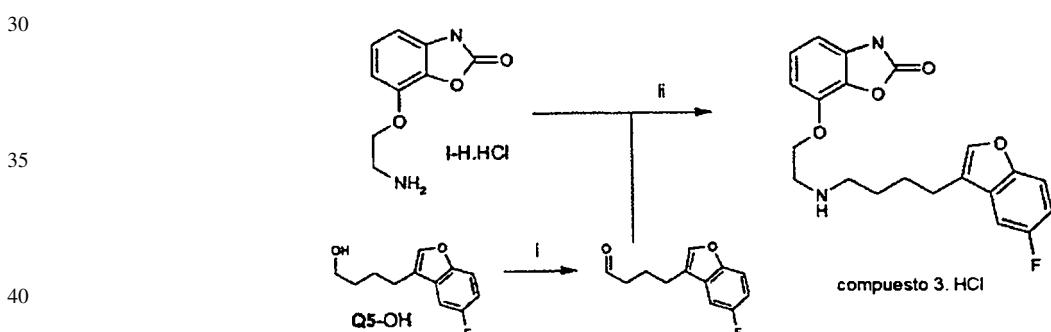
10 Los compuestos se prepararon mediante la síntesis representada en el esquema B1: una amina (una de las cinco I-H a V-H, las estructuras se dan más abajo) se alquiló mediante alquilación reductiva. Q-OH se oxidó al aldehído correspondiente Q'-CHO, después de lo cual se realizó la alquilación reductiva. THF y DCE son disolventes adecuados para este tipo de reacción.

10



25

Ejemplo 2



45

Esquema B2, etapa i

50 A una disolución de 0,28 ml (3,3 mmol) de cloruro de oxalilo en 7,5 ml de cloruro de metileno a -70°C se agregaron gota a gota 0,47 ml (6,6 mmol) de DMSO. Después de 5 minutos, se agregó gota a gota una disolución de 0,58 g del alcohol Q5-OH en 3 ml de cloruro de metileno y se continuó con agitación durante otros 20 minutos. Subsecuentemente, se agregaron 2,1 ml (15 mmol) de trietilamina y la temperatura se llevó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con HCl (acuoso) al 1%, agua, NaHCO₃ al 5%, NaCl saturado y se secó (Na₂SO₄). Después de separar el agente de secado por filtración y el disolvente por concentración a vacío, se aislaron 0,54 g (92%) de un aceite amarillo, que contenía el aldehído correspondiente de Q5-OH.

55

Esquema B2, etapa ii

60 A una suspensión de 0,54 g (2,34 mmol) del clorhidrato de amina I.HCl en 8 ml de MeOH se agregaron 0,61 ml (3,51 mmol) de DIPEA, tamices moleculares (3 Å) y una disolución de 0,54 g (2,8 mmol) del aldehído (obtenido en la etapa i) en 4 ml de MeOH. La mezcla resultante se agitó durante la noche.

65 Luego se agregaron 0,14 g de NaBH₄ y después de 1 hora de agitación la reacción se detuvo con agua. Después de una extracción con acetato de etilo, las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. Despues de separar el agente de secado por filtración y el disolvente por concentración a vacío, el residuo se sometió a cromatografía de columna ultrarrápida (SiO₂, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 960/37,5/2,5), proporcionando el producto que se convirtió en su sal HCl, 3.HCl. Rendimiento: 0,16 g (18%). P.f.: 197-200°C.

ES 2 311 245 T3

TABLA 1

Ejemplos de compuestos de la invención

5 A continuación se dan las estructuras de aminas (Z) y grupos “Q” (=T-Ar). En la columna “método” se indica el método general (A o B), y en el caso del método A, la próxima columna indica el grupo saliente.

Comp.	amina Z	Grupo Q	método	grupo L	sal	intervalo de fusión °C
1	I	2	A	I	HCl	146-148
2	I	3	A	I	HCl	201-204
3	I	5	B		HCl	197-200
4	I	6	A	I	HCl	213.5-216
5	I	8	A	I	HCl	169-171
6	I	9	A	I	HCl	230-233
7	I	11	A	I	HCl	192-196
8	I	12	A	I	HCl	223-228
9	I	68	A	Br	HCl	194-196
10	I	69	A	Br	HCl	204-206
11	I	70	A	Br	HCl	179-181
12	I	71	A	Br	base libre	153-155
13	I	72	A	Br	base libre	124-125
14	I	73	A	Br	HCl	181-183
15	I	74	A	Br	base libre	Rf 0.36 (E1)*
16	I	75	A	Br	base libre	Rf 0.08 (E1)*
17	I	77	A	Br	HCl	211-215
18	I	78	A	Br	HCl	228-231
19	I	79	A	I	HCl	204-205
20	I	80	A	I	HCl	242-243
21	I	82	A	I	HCl	188-189
22	I	83	A	I	HCl	184-186
23	I	85	A	Br	HCl	212-214
24	I	86	A	Br	HCl	174-178
25	I	87	A	I	HCl	177-179
26	I	88	A	I	HCl	185-187
27	I	89	A	I	HCl	221-223
28	I	90	A	I	HCl	204-206

ES 2 311 245 T3

Comp.	amina Z	Grupo Q	método	grupo L	sal	intervalo de fusión °C
29	I	94	A	I	HCl	180-185
30	I	96	A	I	HCl	234-238
31	I	97	A	I	HCl	175-177
32	II	94	A	I	HCl	194-198
33	III	2	A	I	HCl	136-138
34	III	3	A	I	HCl	259-262
35	III	5	A	I	HCl	167-170
36	III	6	A	I	HCl	207-209.5
37	III	7	A	I	HCl	219-223
38	III	8	A	I	HCl	147-149
39	III	9	A	I	HCl	247-250
40	III	10	A	I	HCl	110-118
41	III	11	A	I	base libre	103-105
42	III	12	A	I	base libre	99-105
43	III	18	A	I	HCl	215-218
44	III	38	A	I	HCl	181-184
45	III	41	A	Br	HCl	167-170
46	III	68	A	Br	HCl	217-219
47	III	69	A	Br	HCl	169-171
48	III	70	A	Br	HCl	167-169
49	III	71	A	Br	base libre	Rf 0.21 (EtOAc)
50	III	72	A	Br	base libre	Rf 0.24 (E1)*
51	III	73	A	Br	HCl	163-165
52	III	74	A	Br	base libre	Rf 0.48 (E1)*
53	III	75	A	Br	base libre	82-83
54	III	77	A	Br	HCl	144-146
55	III	78	A	Br	HCl	162-165
56	III	79	A	I	HCl	185-186
57	III	80	A	I	HCl	170-171
58	III	82	A	I	HCl	164-165
59	III	83	A	I	HCl	168-170

ES 2 311 245 T3

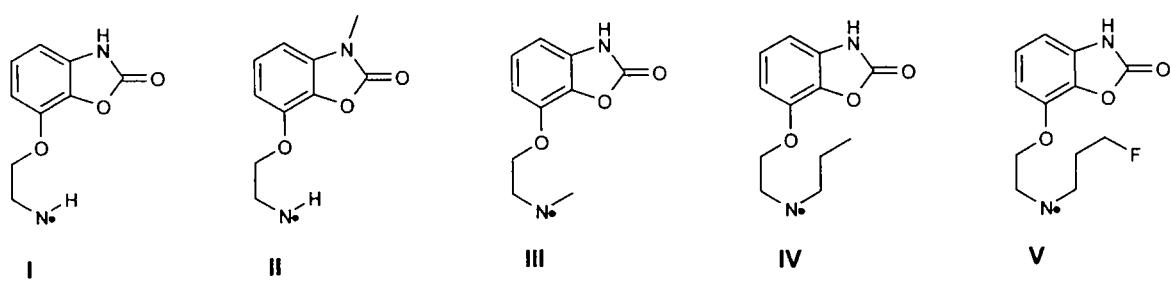
Comp.	amina Z	Grupo Q	método	grupo L	sal	intervalo de fusión °C
60	III	84	A	I	HCl	188-190
61	III	85	A	Br	HCl	115-118
62	III	86	A	Br	HCl	102-108
63	III	87	A	I	HCl	155-157
64	III	88	A	I	HCl	167-169
65	III	89	A	I	HCl	177-179
66	III	90	A	I	HCl	132-134
67	III	91	A	Br	HCl	204-207
68	III	92	A	Br	HCl	169-172
69	III	93	A	Br	HCl	152-156
70	III	94	A	I	HCl	198-202
71	III	96	A	I	base libre	162-165
72	III	97	A	I	HCl	172-173
73	III	98	A	I	HCl	239-242
74	IV	1	A	I	HCl	203-207
75	IV	3	A	I	HCl	215-218
76	IV	4	A	I	HCl	173-176.5
77	IV	5	A	I	HCl	184.5-188
78	IV	6	A	I	HCl	188-195
79	IV	7	A	I	HCl	216-219
80	IV	8	A	I	HCl	190-194
81	IV	9	A	I	HCl	229-233
82	IV	11	A	I	HCl	209-213
83	IV	12	A	I	HCl	113-116
84	IV	19	A	I	HCl	182-190
85	IV	20	A	I	HCl	175-177
86	IV	21	A	I	HCl	202-204
87	IV	22	A	I	HCl	186-188
88	IV	23	A	I	HCl	205-207
89	IV	24	A	I	HCl	175-177
90	IV	38	A	I	HCl	149-154
91	IV	41	A	Br	HCl	154-156

Comp.	amina Z	Grupo Q	método	grupo L	sal	intervalo de fusión °C
92	IV	51	A	I	HCl	199-202
93	IV	72	A	Br	HCl	194-198
94	IV	73	A	Br	HCl	139-143
95	IV	75	A	Br	HCl	161.5-163.5
96	IV	76	A	Br	HCl	139.5-140.5
97	IV	94	A	I	HCl	175-180
98	IV	96	A	I	HCl	179-181
99	IV	97	A	I	HCl	209-212
100	IV	98	A	I	HCl	168-172
101	V	3	A	I	HCl	207-208
102	V	5	A	I	HCl	190-192
103	V	6	A	I	HCl	191-193
104	V	9	A	I	HCl	219-223
105	V	11	A	I	HCl	208-212
106	V	57	A	Br	HCl	170-174
107	V	94	A	I	HCl	161-164
108	V	96	A	I	base libre	60-75

(E1)* = EtOAc/MeOH 9/1

Las ariloxietilaminas, "Z" en la fórmula (1), utilizadas en estos métodos se indican como I-H a V-H, donde el punto sobre el átomo de N es el punto de unión para "T-Ar" de la fórmula (1):

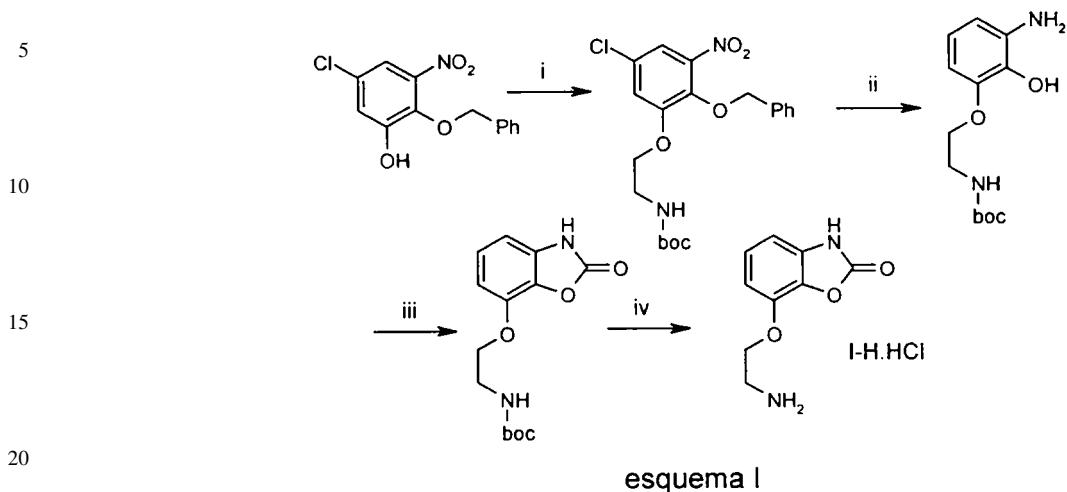
45



60

65

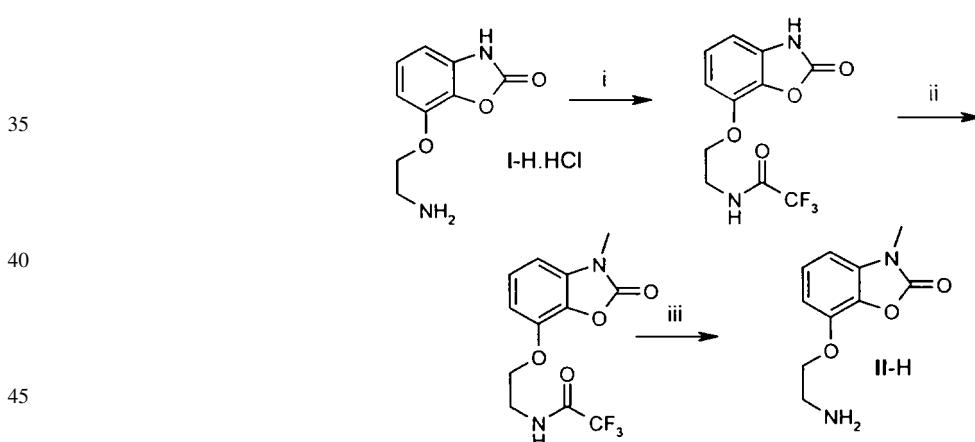
Síntesis de la amina I-H



Esquema I, etapas i, ii, iii y iv

Las etapas i, ii, iii y iv, respectivamente, se realizaron de forma análoga a las etapas vi, vii, viii y ix del esquema III, respectivamente.

Síntesis de la amina II-H



Esquema II, etapa i

55 2,5 g (10,85 mmol) se suspendieron en 125 ml de DCM a lo que se agregaron 4,15 ml (23,85 mmol) de DIPEA, se continuó con la agitación durante 15 minutos. Durante el enfriamiento (baño de hielo) se agregaron gota a gota 1,7 ml (11,95 mmol) de anhídrido del ácido trifluoroacético en 10 ml de DCM. Se retiró el baño de hielo y se continuó con la agitación durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se sometió a cromatografía de columna ultrarrápida (SiO_2 , eluyente DCM/MeOH 98/2) lo que proporcionó 2,76 g (88%) de un sólido que contenía el derivado trifluoroacetilado.

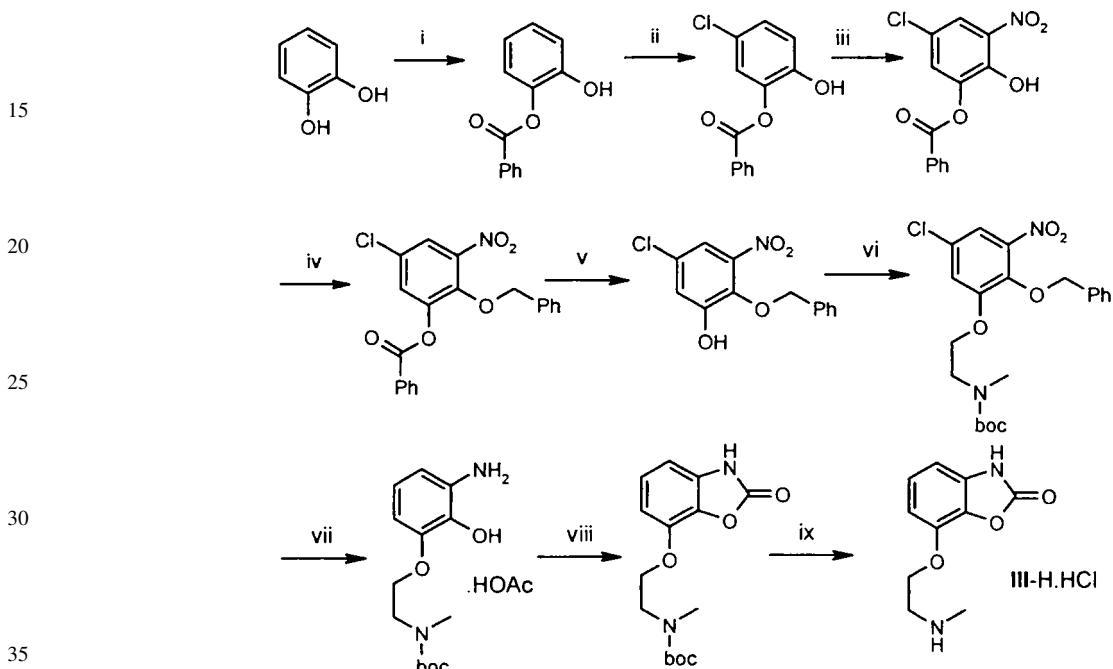
Esquema II, etapa ii

2,48 g (8,55 mmol) del derivado trifluoroacetilado (de la etapa i) se disolvieron en 125 ml de acetona, después de lo cual se agregaron 3,9 g (28,2 mmol) de carbonato de potasio y 0,59 ml (9,4 mmol) de yoduro de metilo. Después de 14 horas, la mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se sometió a cromatografía de columna ultrarrápida (SiO_2 , eluyente DCM/MeOH 99/1) lo que proporcionó 2,76 g (88%) de un sólido que contenía el compuesto N-metilado correspondiente.

Esquema II, etapa *iii*

5 2,25 g (7,4 mmol) del compuesto N-metilado (de la etapa ii) y 7,4 g (88 mmol) de bicarbonato de sodio se agregaron a una mezcla de 90 ml de agua y 35 ml de metanol. En atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó y se hirvió a reflujo durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se sometió a cromatografía de columna ultrarrápida (SiO_2 , eluyente DMA 0,50) lo que proporcionó 1,34 g (87%) de un sólido que contenía la amina II-H como una base libre.

10 Síntesis de la amina III-H



ES 2 311 245 T3

La mezcla se vertió en 3000 ml de agua/hielo. La suspensión formada se filtró y se lavó tres veces con agua, después de lo cual se secó el residuo. La cromatografía (SiO_2 , eluyente: DCM) proporcionó 124 g (81%) del producto nitrado puro.

5

Esquema III, etapa iv

124 g (422 mmol) del producto nitrado (de la etapa iii) se tomaron en 900 ml de acetona seca. Subsecuentemente, se agregaron 74 ml de bromuro de bencilo, 125 g de hidrato de sulfato de magnesio y 9,25 g de yoduro de sodio. La mezcla se llevó a temperatura de reflujo, después de lo cual se agregaron en porciones 60 g de carbonato de potasio en polvo. Para mantener la mezcla agitable, se agregaron 300 ml de acetona. Se continuó con el reflujo durante 14 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se tomó en DCM y agua, el total se filtró sobre hyflo. Las capas se separaron, la fracción acuosa se extrajo con DCM (2x), las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Después de separar el agente de secado y el disolvente (a vacío), el sólido obtenido se lavó (5x) con éter de petróleo. Se aislaron 134 g (83%) del producto benzilado.

10

15

Esquema III, etapa v

20 En atmósfera de nitrógeno, se tomaron 134 g (350 mmol) del producto benzilado (de la etapa iv) en 1000 ml de etanol. Durante la agitación, se agregó gota a gota a la mezcla de reacción una disolución de 40 g de hidróxido de potasio en 300 ml de etanol. Una vez completada la adición, la mezcla se hirvió a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró, el residuo se lavó con etanol, el filtrado se concentró a vacío. El concentrado se tomó en agua y éter dietílico, la capa acuosa se extrajo nuevamente con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y subsecuentemente se concentraron a vacío. El residuo se cromatógrafió dos veces (SiO_2 , DCM), proporcionando un producto casi puro. Este último se agitó en éter de petróleo, después de lo cual se pudo aislar un sólido (76,4 g, 78%) que contenía el fenol puro.

25

30

Esquema III, etapa vi

35 Con agitación y en atmósfera de nitrógeno, se agregaron 20 g (71,6 mmol) del fenol (de la etapa v), 24 g de trifenilfosfina y 20 g de N-Boc-N-metilaminoetanol (véase Basel *et al.*, *J. Org. Chem.*, 65(2000)6368) a 500 ml de tolueno, después de lo cual la mezcla se llevó a 0°C. A esta mezcla se agregó gota a gota durante 30 minutos una disolución de 28,6 ml de DIAD en 100 ml de tolueno. Después de una hora se continuó con agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se trató con éter dietílico/éter de petróleo, lo que causó la precipitación de PPh_3O . El precipitado se filtró, el residuo se lavó con éter dietílico, el filtrado se concentró a vacío. El concentrado se cromatógrafió dos veces: (SiO_2 , eluyente: DCM) para separar el DIADH_2 , la segunda vez con (SiO_2 , eluyente: éter dietílico/éter de petróleo 1/2). Se aislaron 31 g (100%) del producto de 40 Mitsunobu.

40

Esquema III, etapa vii

45 31 g (71 mmol) del producto de Mitsunobu (de la etapa vi) se tomaron en 210 ml de agua y 30 ml de ácido acético. Se agregaron 0,5 g de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ y se inició la hidrogenación durante 14 horas a una atmósfera de presión. Subsecuentemente, la mezcla de reacción se filtró sobre hyflo, este último se lavó cuidadosamente con etanol, el filtrado se concentró a vacío. El concentrado se tomó en etanol y se concentró nuevamente (2x), una tercera vez con DIPE. Quedó un residuo de 23,7 g (98%) que contenía el aminofenol.

50

Esquema III, etapa viii

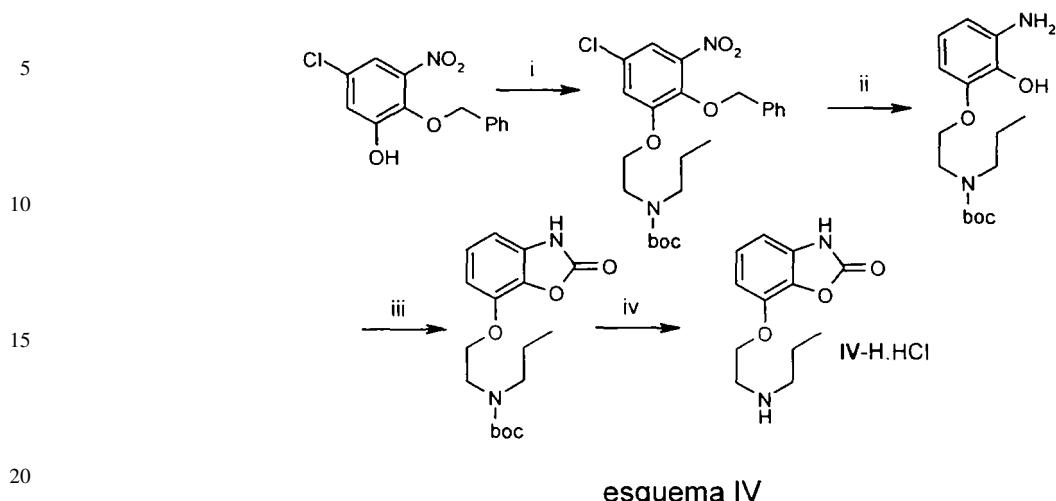
55 23,7 g (69,3 mmol) del aminofenol (de la etapa vii) y 38 g (236 mmol) de CDI se agregaron a 800 ml de THF seco. Subsecuentemente se agregaron 125 ml de DIPEA, después de lo cual la mezcla se hirvió a reflujo durante 14 horas. La primera cromatografía (SiO_2 , eluyente: acetato de etilo) eliminó el imidazol, la segunda cromatografía (SiO_2 , eluyente: primero éter dietílico/éter de petróleo 1/1, luego 2/1, luego éter dietílico, luego acetato de etilo) proporcionó después de la concentración a vacío 18 g de residuo. Este último se agitó en DIPE, después de lo cual se filtró, el residuo contenía benzoxazolona pura (15,8 g (74%)).

60

Esquema III, etapa ix

65 14,97 g (48,6 mmol) del compuesto protegido con Boc obtenido en la etapa viii se suspendieron en 500 ml de HCl etanólico 1 M y la mezcla se agitó a 55°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se suspendió en éter diisopropílico. El sólido resultante se filtró, proporcionando 11,71 g (99%) del producto deseado, III-H.HCl.

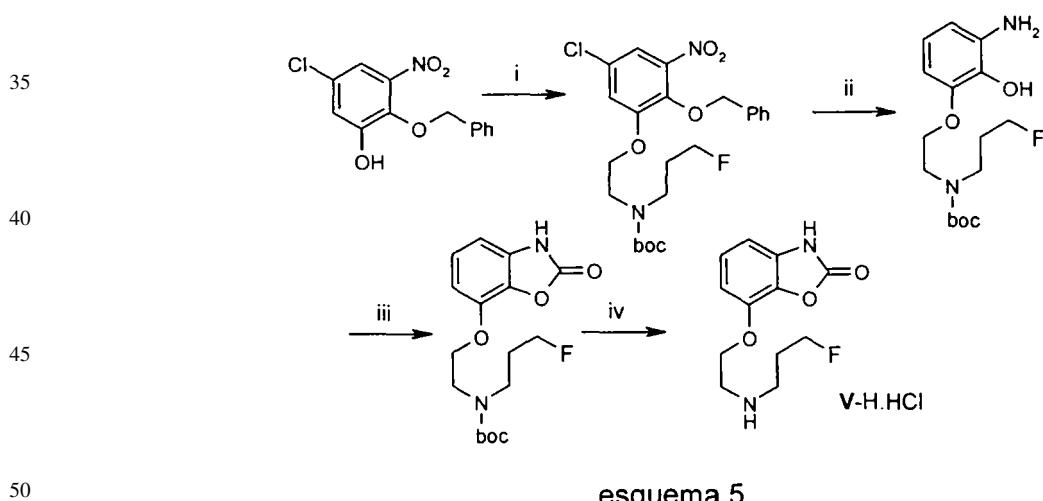
Síntesis de la amina IV-H



25 Esquema IV, etapas i, ii, iii y iv

Las etapas i, ii, iii y iv se realizaron de forma análoga a las etapas vi, vii, viii y ix del esquema III, respectivamente.

30 Síntesis de la amina V-H



55 Esquema V, etapas i, ii, iii y iv

Las etapas i, ii, iii y iv se realizaron de forma análoga a las etapas vi, vii, viii y ix del esquema III, respectivamente.

ES 2 311 245 T3

A continuación se dan varias formas de Q1 a Q104: Q.:

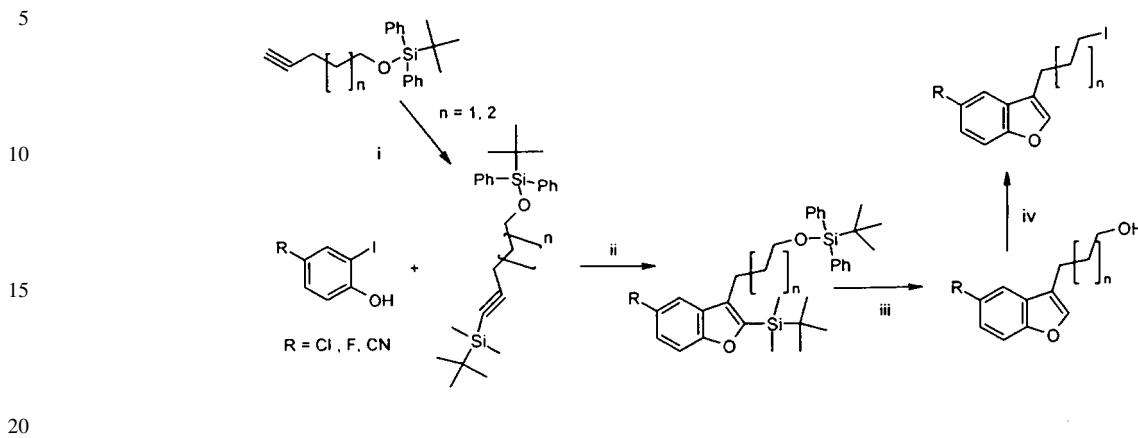


ES 2 311 245 T3



En estas fórmulas "Q", se corresponden con "T-Ar" de la fórmula (1), el punto representa las uniones al fragmento "Z".

Síntesis de Q1-6



25 Todos los materiales de partida (fenoles y alquinos) se prepararon de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía:

Alquinos: Davison, Edwin C.; Fox, Martin E.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*; **12**(2002) 1494-1514. Yu, Ming; Alonso-Alicia, M.; *Bioorg. Med. Chem.*; **11** (2003)2802-2822.

30 Fenoles: Buchan; McCombie; *J. Chem. Soc.*; **137** (1931) 144. Finger *et al*; *J. Amer. Chem. Soc.*; **81** (1959) 94, 95, 97. Berg; Newberry; *J. Chem. Soc.*; (1949) 642-645.

35 *Esquema 1-6, etapa i*

R=CN, n=2

40 Una disolución agitada del alcohol sililado (3,35 g, 10 mmol) en 20 ml de THF seco se enfrió a -70°C. n-BuLi 2,5 M (4,8 ml, 12 mmol) se agregó lentamente gota a gota a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo por debajo de -65°C. La disolución se dejó calentar hasta -20°C y se continuó con la agitación durante 1 hora, durante la cual el color de la disolución cambió de amarillo claro a amarillo oscuro. La disolución se enfrió nuevamente a -70°C y se agregó lentamente gota a gota durante 10 minutos una disolución de cloruro de terc-butildimetilsililo (1,66 g, 11 mmol) en 15 ml de THF seco. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante 20 h. La mezcla de reacción se detuvo añadiendo NH₄Cl saturado y se extrajo 2x con Et₂O. Las capas combinadas de Et₂O se lavaron con NaHCO₃ al 5% (1x) y H₂O (1x) y se secaron (Na₂SO₄). La fracción de Et₂O se concentró a presión reducida y el residuo se cromatógrafió (SiO₂) usando como eluyente DMA/éter de petróleo 1/5, para proporcionar 3,35 g (75%) del alquino sililado en forma de aceite incoloro.

50 *Esquema 1-6, etapa ii*

55 Una mezcla de 4-ciano-2-yodofenol (1,23 g, 5 mmol), alquino sililado (de la etapa i) (2,18 g, 5 mmol), LiCl (0,21 g, 5 mmol) y Na₂CO₃ (2,38 g, 22,5 mmol) en 20 ml de DMF se desgasificó haciendo burbujear nitrógeno a través de la disolución durante 2 h. A la mezcla de reacción se agregó Pd(OAc)₂ (50 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 7 horas a 100°C. Se agregaron H₂O y hexano y la mezcla se filtró sobre hyflo. Después de la separación de la capa de hexano, la capa acuosa se extrajo con hexano (1x). Las capas de hexano combinadas se lavaron con H₂O (1x) y salmuera (1x). La fracción de hexano se evaporó parcialmente a presión reducida, se agregaron 8 g de gel de sílice y se continuó con agitación durante 15 minutos. La sílice se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se cromatógrafió (SiO₂) utilizando como eluyente Et₂O/éter de petróleo 1/9, para proporcionar 0,93 g (35%) del derivado de benzofuranos como un aceite amarillo claro.

65 *Esquema 1-6, etapa iii*

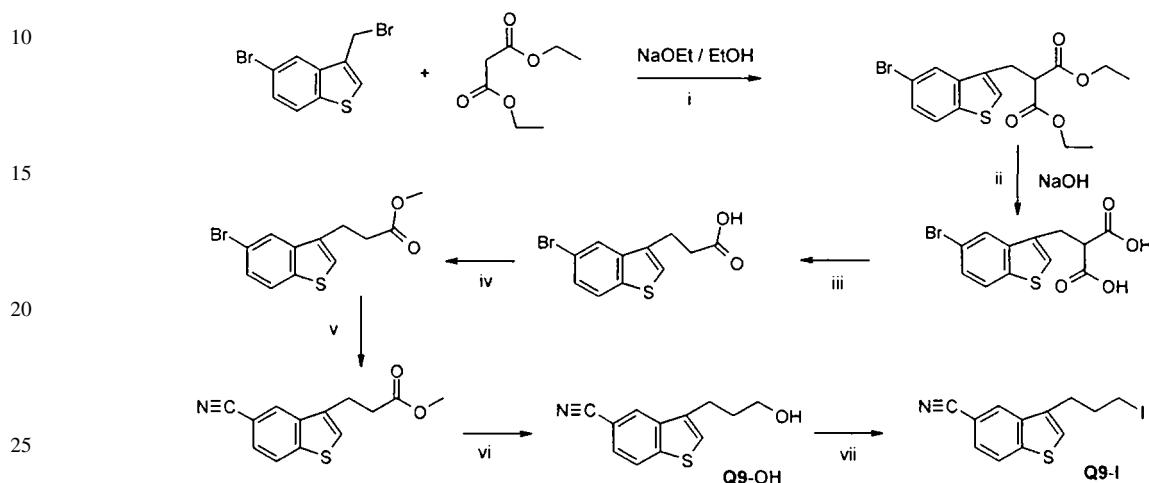
65 Esta etapa se realizó análogamente a la etapa iv del esquema 79-84-b.

Esquema 1-6, etapa iv

Esta etapa se realizó análogamente a la etapa iii del esquema 79-84.

5

Síntesis de Q7-9



esquema 7-9

30

35

El 5-bromobenzotiofeno se preparó de acuerdo con: Leclerc, V.; Beaurain, N.; *Pharm. Pharmacol. Commun.*, **6**(2000)61-66.

Esquema 7-9, etapa i

40

Sodio metálico (4,5 g, 195,9 mmol) se agregó en trozos a 260 ml de EtOH absoluto. Se agregó éster malónico (116 ml, 779 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. El 5-bromobenzotiofeno (29,5 g, 97,2 mmol) se agregó como una suspensión en 125 ml de EtOH absoluto y se continuó con la agitación hirviendo a reflujo durante 18 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, después de lo cual se agregaron al residuo 250 ml de H₂O y 15 g de NH₄Cl. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x) y las capas orgánicas combinadas se secaron (filtró que repele el agua) y el filtrado se concentró a vacío (mediante una bomba de aceite, 8 mbar). El residuo se cromatógrafió (SiO₂) con CH₂Cl₂/éter de petróleo 3/2 para proporcionar 23,9 g (64%) del di-éster.

50

Esquema 7-9, etapa ii

Esta etapa se llevó a cabo de forma análoga a la etapa ii del esquema 59.

55

Esquema 7-9, etapa iii

Esta etapa se llevó a cabo de forma análoga a la etapa iii del esquema 59.

60

Esquema 7-9, etapa iv

Esta etapa se llevó a cabo de forma análoga a la etapa iii del esquema 10-12.

65

Esquema 7-9, etapa v

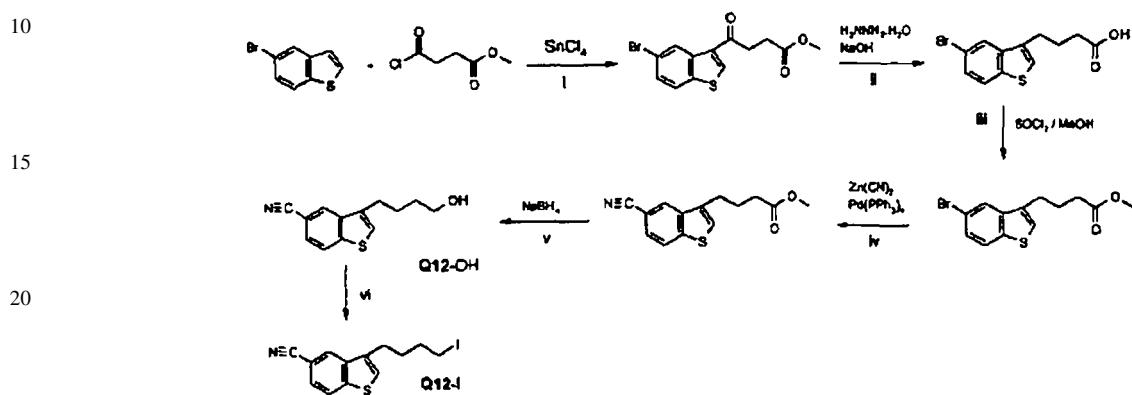
Esta etapa se llevó a cabo de forma análoga a la etapa v del esquema 10-12.

Esquema 7-9, etapa vi

Esta etapa se llevó a cabo de forma análoga a la etapa iii del esquema 79-84.

- 5 Los derivados de Q7 y Q8 se prepararon análogamente a los procedimientos arriba descritos.

Síntesis de Q10-12



esquema 10-12

Todos los reactivos estaban comercialmente disponibles. El 5-bromobenzotiofeno se preparó de acuerdo con Badger *et al.*, *J. Chem. Soc.*, (1957) 2624, 2628.

Esquema 10-12, etapa i

A una mezcla agitada de 5-bromobenzotiofeno (22,5 g, 105,6 mmol) y el cloruro ácido (17,4 ml, 141,3 mmol) en 135 ml de benceno a 0°C se agregó SnCl_4 (43,1 ml, 368 mmol) durante 2 h. Se continuó con la agitación durante 4 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de 95 ml de HCl concentrado (36-38%) en hielo. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con H_2O (3x), NaOH 1 N (1x), NaHCO_3 al 5% y H_2O (2x). La fracción de EtOAc se secó (MgSO_4). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de 950 ml de MeOH y se cromatógrafió con Et_2O /éter de petróleo 1/1 como eluyente para proporcionar 23,3 g (68%) del benzotiofeno acilado.

Esquema 10-12, etapa ii

A una mezcla agitada del benzotiofeno acilado (23,3 g, 71,3 mmol) y NaOH en polvo (23 g, 575 mmol) en 285 ml de dietilenglicol, se agregó hidrato de hidrazina (23 ml, 474 mmol). Se continuó con la agitación durante 2 horas a 145°C, después de lo cual se necesitó agitación adicional durante 2 horas a 180°C para completar la conversión. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se acidificó con HCl concentrado (36-38%). La capa acuosa se extrajo con Et_2O y la capa orgánica se lavó con H_2O (3x) y salmuera (1x) y se secó (MgSO_4). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida, proporcionando 19,7 g (93%) del ácido.

Esquema 10-12, etapa iii

A -5°C, se agregaron gota a gota durante 30 minutos 29 ml de cloruro de tionilo a 250 ml de MeOH. La mezcla se agitó durante 15 minutos, durante los cuales la temperatura se mantuvo entre -10°C y -5°C. El ácido (19,7 g, 65,9 mmol) se agregó de una sola vez a la disolución enfriada. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después de lo cual se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se cromatógrafió (SiO_2) con CH_2Cl_2 como eluyente, para proporcionar 20,6 g (100%) del éster metílico.

Esquema 10-12, etapa iv

Una mezcla del éster metílico (20,6 g, 65,8 mmol) y cianuro de zinc (4,64 g, 39,5 mmol) en 85 ml de DMF seco se desgasificó haciendo burbujeante nitrógeno a través de la disolución durante 1 h. En atmósfera de nitrógeno se agregó paladio tetrakis, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, (3,8 g, 3,29 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 90°C. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de tolueno y se filtró a través de una almohadilla de hyflo. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 al 5% (2x) y salmuera (1x). La capa orgánica se secó (MgSO_4). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se cromatógrafió (SiO_2) usando CH_2Cl_2 /éter de petróleo 3/2 → CH_2Cl_2 como eluyente, para proporcionar 15,6 g (92%) del 5-cianobenzotiofeno.

ES 2 311 245 T3

Esquema 10-12, etapa v

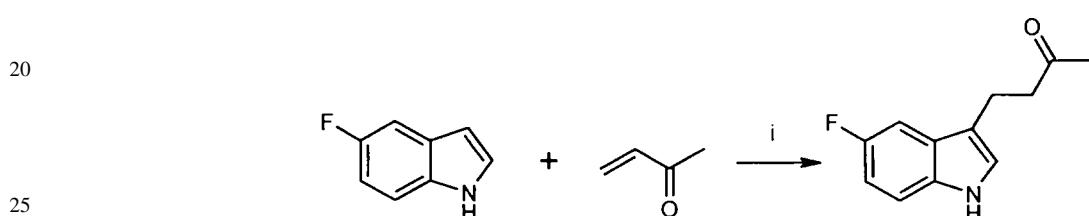
5 A una disolución agitada del 5-cianobenzotiofeno (15,6 g, 60,2 mmol) en 250 ml de EtOH al 96% a 15°C se agregó borohidruro de sodio (22,8 g, 602 mmol) de una sola vez. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se agregó H₂O y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x). La fracción de Et₂O se secó (MgSO₄). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se cromatógrafió (SiO₂) con Et₂O/CH₂Cl₂ 1/9 como eluyente para proporcionar 9,2 g (66%) del alcohol Q12-OH.

10 Esquema 10-12, etapa vi

Esta etapa se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Esquema 79-84, etapa iii.

Q10-OH y Q11-OH se prepararon de forma similar usando las etapas i, ii, iii y v, respectivamente.

Síntesis de O13



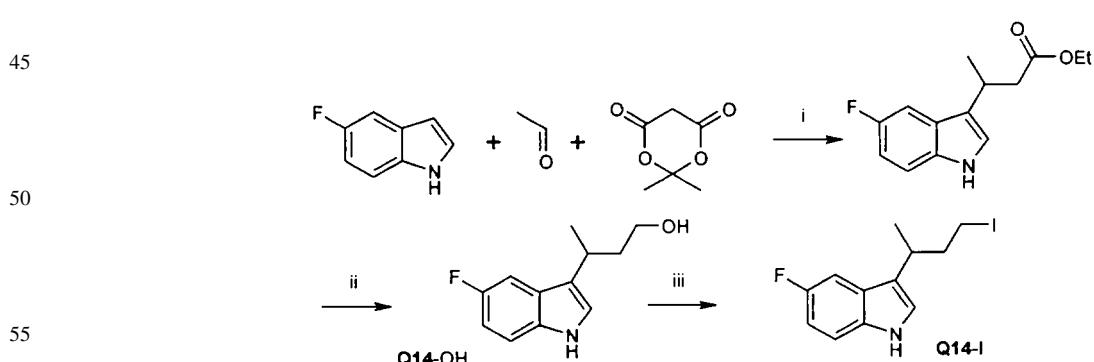
esquema 13

30

Esquema 13, etapa i

0,56 g (1,5 mmol) de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ y 0,22 g (1,5 mmol) de yoduro de sodio se tomaron conjuntamente con 2,3 g de sílice (SiO_2) en 33 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se agitó durante 14 horas. Luego la mezcla se concentró a vacío hasta que quedó un polvo amarillento. Subsecuentemente, se agregaron 0,68 g (5 mmol) de 5-fluoroindol, luego se agregaron 0,35 g (5 mmol) de metilvinilcetona, la mezcla sólida viró a grisáceo, después de lo cual el color volvió nuevamente a amarillo. Después de 4 horas la mezcla se colocó en la parte superior de una columna para cromatografía ultrarrápida (SiO_2) y se eluyó con DCM. Se pudieron aislar 0,80 g (78%) de la indolilcetona.

40 Síntesis de Q14



esquema 14

60

Esquema 14, etapa i

4,51 g (33,4 mmol) de 5-fluoroindol y 4,81 g (33,4 mmol) de ácido de Meldrum se tomaron en 40 ml de acetonitrilo. Subsecuentemente, se agregaron 3,75 ml (66,8 mmol) de aldehído acético a la mezcla de reacción, después de lo cual se continuó con agitación durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se disolvió nuevamente en 67 ml de piridina, después de lo cual se agregaron 6,7 ml de etanol absoluto y 0,84 g de polvo de cobre. La mezcla se hirvió a reflujo durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío, el residuo se tomó en éter dietílico, la suspensión se filtró y el filtrado se lavó con HCl 1 M, NH₄Cl al 20% (H₂O) y agua, respectivamente.

ES 2 311 245 T3

La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida (SiO_2 , eluyente: DCM/éter de petróleo 4/1), proporcionando 6,43 g (77%) del éster indolalquílico.

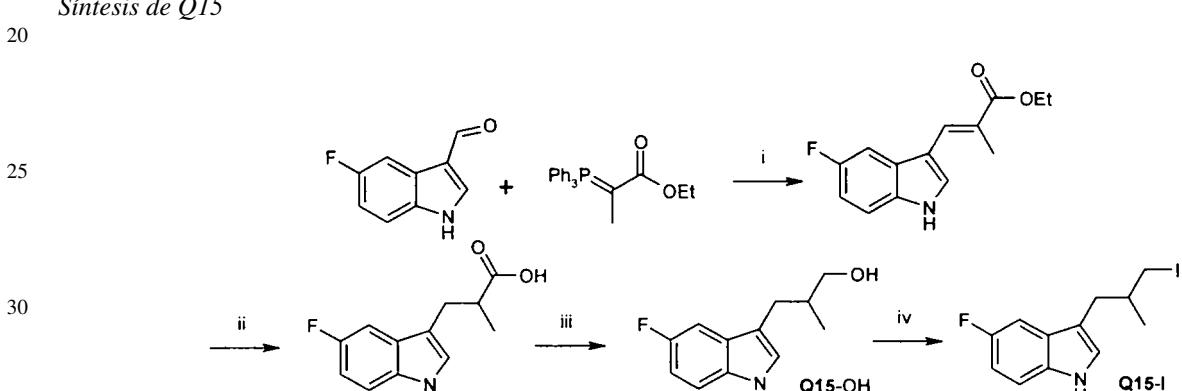
Esquema 14, etapa ii

5 4 g (105,3 mmol) de LiAlH_4 se tomaron en 100 ml de THF, después de lo cual se agregaron gota a gota durante 30 minutos 8,1 g (32,5 mmol) del éster indolalquílico (de la etapa i) disueltos en 50 ml de THF. La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 45 minutos. Después de enfriar (baño de hielo) se agregaron gota a gota a la mezcla de reacción, respectivamente, una mezcla de 4 ml de agua en 10 ml de THF, 8 ml de NaOH 2 M y 8 ml de agua. La 10 última mezcla se llevó nuevamente a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida (SiO_2 , eluyente: éter dietílico), proporcionando 6,73 g (100%) del alcohol indolalquílico Q14-OH puro.

Esquema 14, etapa iii

15 La conversión de los alcoholes resultantes en los derivados de yodo correspondientes se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el esquema 79-84, etapa iii.

Síntesis de Q15



Esquema 15, etapa i

40 5,5 g (33,7 mmol) de 5-fluoro-3-carbaldehído y 18,3 g (50,6 mmol) del derivado de trifenilfosfina se tomaron en 165 ml de dioxano, después de lo cual la mezcla se llevó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida (SiO_2 , eluyente: DCM), proporcionando 8,72 g (100%) del éster indolalquenílico puro.

Esquema 15, etapa ii

45 7,49 g (30,3 mmol) del éster indolalquenílico (de la etapa i) se disolvieron en 200 ml de etanol absoluto y se agregaron 0,75 g de Pd/C al 10%, después de lo cual se inició la hidrogenación a temperatura ambiente y una atmósfera de presión. Después de 14 horas la mezcla se filtró sobre hyflo, el filtrado se concentró a vacío, proporcionando 7,54 g (100%) del éster indolalquenílico correspondiente.

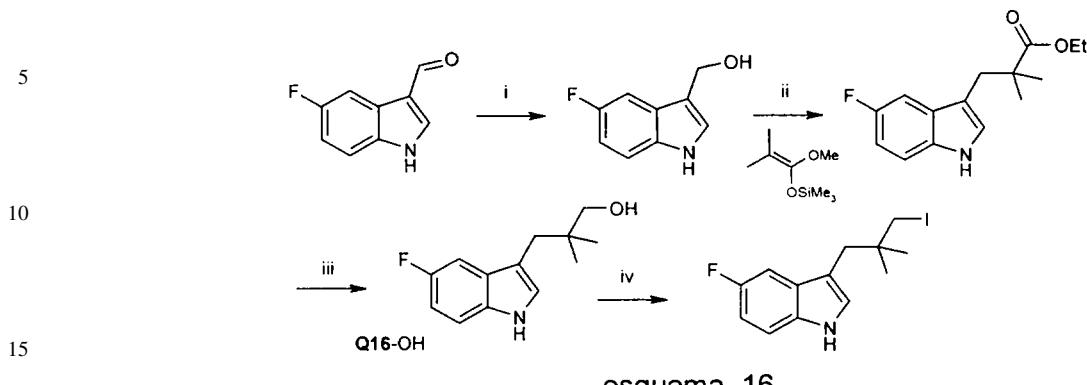
Esquema 15, etapa iii

55 3,7 g (98,2 mmol) de LiAlH_4 se tomaron en 100 ml de THF seco, después de lo cual se agregó a la mezcla de reacción gota a gota durante 30 minutos una disolución de 7,54 g (30,3 mmol) del éster indolalquenílico (de la etapa ii) en 50 ml de THF seco. Después de enfriar (baño de hielo) se agregaron gota a gota a la mezcla de reacción, respectivamente, una mezcla de 3,7 ml de agua en 10 ml de THF, 7,4 ml de NaOH 2 M y 7,4 ml de agua. La última mezcla se llevó nuevamente a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida (SiO_2 , eluyente: éter dietílico), proporcionando 6,27 g (100%) del alcohol indolalquenílico Q15-OH puro.

Esquema 15, etapa iv

65 La conversión de los alcoholes resultantes en los derivados de yodo correspondientes se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el esquema 79-84, etapa iii.

Síntesis de Q16



esquema 16

Esquema 16, etapa i

4,89 g (30 mmol) de 5-fluoro-3-carbaldehído se disolvieron en 100 ml de metanol y la disolución se enfrió en un baño de hielo. Durante un tiempo de 15 minutos se agregaron en porciones 3,42 g (90 mmol) de NaBH₄. Después de 30 minutos se retiró el baño de hielo, después de lo cual la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos. Se agregaron 400 ml de agua, después de lo cual tuvo lugar la extracción con DCM (4x), las fracciones orgánicas recogidas se filtraron sobre un filtro que repele agua, el filtrado seco se concentró cuidadosamente a vacío (T < 25°C), proporcionando eventualmente 4,95 g (100%) del alcohol indolilmetílico correspondiente, que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

Esquema 16, etapa ii

4,95 g (30 mmol) del alcohol indolilmetílico (de la etapa i) se disolvieron en 300 ml de DCM, después de lo cual se agregaron 12,2 ml (60 mmol) de 1,1-dimetil-2-metoxi-2-trimetilsiloxieto y 1,76 g (3 mmol) de hidrato de Mg (NTf₂)₂. La mezcla se agitó durante una hora. Subsecuentemente la mezcla de reacción se lavó con agua y la capa orgánica se filtró sobre un filtro que repele agua, el filtrado seco se concentró cuidadosamente a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida (SiO₂, eluyente: DCM), proporcionando 6,9 g (92%) del éster indolilalquílico puro correspondiente.

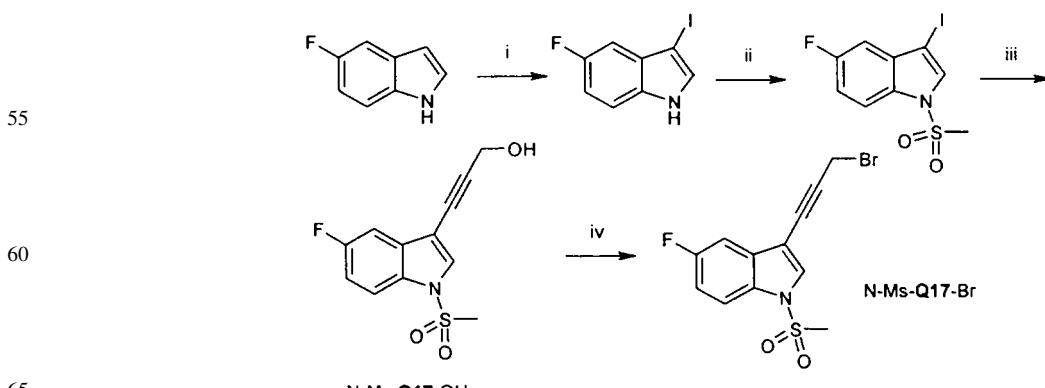
Esquema 16, etapa iii

Esta etapa se realizó de forma análoga al Esquema 15, etapa iii.

Esquema 16, etapa iv

La conversión de los alcoholes resultantes en los derivados de yodo correspondientes se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el esquema 79-84, etapa iii. El compuesto aislado no fue el yoduro, si no la sal correspondiente de yoduro de trifenilfosfonio que puede ser transformada en el yoduro Q16-I deseado hirviendo la sal a reflujo en butironitrilo. Después de la elaboración final, el producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida (SiO₂, eluyente: DCM).

Síntesis de Q17



esquema 17

Esquema 17, etapa i

4,73 g (84,4 mmol) de KOH se agregaron a una disolución enfriada (baño de agua) de 3,0 g (22,2 mmol) de 5-fluoroindol en 11 ml de DMF. Después de 5 minutos se agregó gota a gota una disolución de 5,63 g (22,2 mmol) de yodo en 11 ml de DMF. Después de completar la adición, se continuó con la agitación durante 15 minutos.

Subsecuentemente la mezcla de reacción se vertió en una disolución que contenía 2,22 g de NaHSO₃, 22 ml de NH₄OH al 25% y 333 ml de agua. Se inició la cristalización, la filtración proporcionó 5,87 g del yoduro de 3-indolilo inestable, que se utilizó directamente en la etapa ii.

10

Esquema 17, etapa ii

El yoduro de 3-indolilo se disolvió en 33 ml de tolueno, y se agregaron en el orden siguiente: 33 ml de agua, 22 ml de NaOH al 50% y 0,71 g (2,22 mmol) de TBAB. Agitando vigorosamente se agrega una disolución de 2,8 g (24,4 mmol) de cloruro de mesilo en 33 ml de tolueno. Una vez completada la adición, se continuó con la agitación durante 90 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua (2x) y la fracción orgánica se concentró a vacío, proporcionando 6,67 g de un aceite marrón claro. Este residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida (SiO₂, eluyente: DCM/éter de petróleo 2/3), proporcionando 3,92 g (casi blancos) del derivado N-mesílico puro correspondiente.

20

Esquema 17, etapa iii

0,65 g (2 mmol) del derivado N-mesílico (de la etapa ii), 0,13 g (2,4 mmol) de alcohol propargílico, 55 mg (0,078 mmol) de (PPh₃)₂PdCl₂, 27 mg (0,141 mmol) de CuI se tomaron en 10 ml de trietilamina (desgasificada durante 30 minutos). Esta mezcla se agitó durante 5 horas en atmósfera de nitrógeno. Subsecuentemente se agregaron agua y éter dietílico, la fracción acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se filtraron sobre un filtro que repele agua, el filtrado seco se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida (SiO₂, eluyente: DCM/MeOH 97/3), proporcionando 0,40 g (76%) del N-Ms-Q17-OH puro.

35

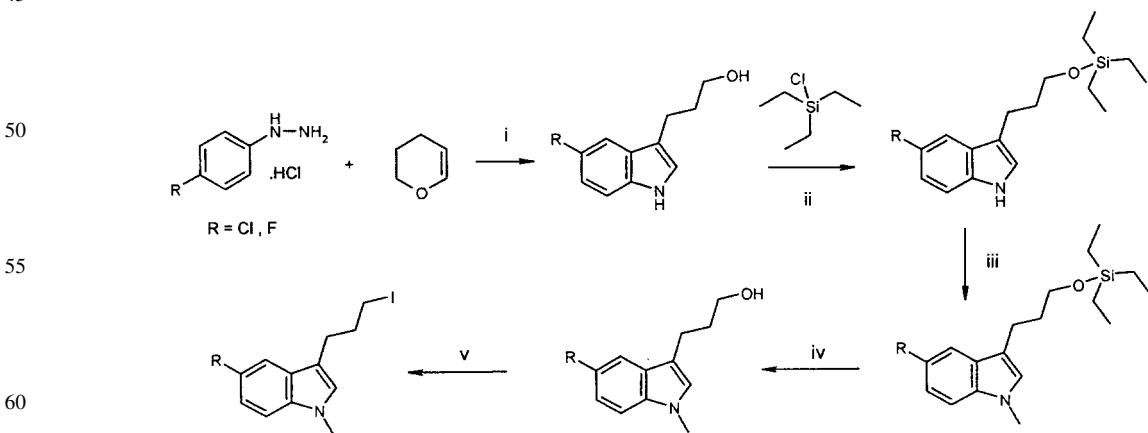
Esquema 17, etapa iv

0,40 g (1,52 mmol) de Q17-OH (de la etapa iii), 480 mg (1,82 mmol) de PPh₃ y 600 mg (1,82 mmol) de tetrabromometano se tomaron en 10 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó durante 28 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida (SiO₂, eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 1/4), proporcionando 430 mg (86%) de un aceite amarillo claro (que solidificó durante el reposo) que contenía N-Ms-Q17-Br.

40

Síntesis de Q18, 51-52, 94-95

45



esquema 18, 51-52, 94-95

65

Todas las hidrazinas de partida estaban comercialmente disponibles.

Esquema 18, 51-52, 94-95, etapa i

R=Cl

- 5 Una suspensión con agitación de monoclorhidrato de 4-clorofenilhidrazina (25 g, 139 mmol) en 260 ml de 1,2-propanodiol se calentó sobre un baño de aceite de 110°C. Durante 15 minutos se agregó gota a gota 3,4-dihidropirano (12,5 ml, 136 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4,5 horas a 95-100°C. Despues de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron 150 ml de NaOH al 25% y se continuó con la agitación durante 10 minutos. Se agregaron 250 ml de MTBE y después de una agitación adicional durante 10 minutos se separó la capa de MTBE y se extrajo la capa acuosa 2x con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, NaHCO₃ al 5% y salmuera, respectivamente. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se cromatógrafió (SiO₂) utilizando como eluyente EtOAc/éter de petróleo 4/1 para proporcionar 25,6 g (87%) del indol en forma de aceite marrón que contenía Q95-OH.
- 10
- 15 Esquema 18, 51-52, 94-95, etapa ii

- A una disolución agitada del indol Q95-OH de la etapa i (25,9 g, 123 mmol) e imidazol (8,71 g, 128 mmol) en 150 ml de DMF a 0°C se agregó cloruro de triethylsilo (21,5 ml, 128 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se agregaron H₂O y Et₂O. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con Et₂O. Las capas de Et₂O combinadas se lavaron con H₂O (3x) y salmuera, respectivamente. La fracción de Et₂O se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío, para proporcionar 36,04 g (90%) del alcohol silylado en forma de aceite marrón.
- 20
- 25 Esquema 18, 51-52, 94-95, etapa iii

- 25 Una suspensión con agitación de NaH (60%) (5,12 g, 128 mmol) en 100 ml de DMF seco se agregó gota a gota una disolución del alcohol silylado de la etapa ii (36,04 g, 107 mmol) en 50 ml de DMF seco. Se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó lentamente gota a gota una disolución de MeI (8,65 ml, 139 mmol) en 50 ml de DMF seco. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se agregó H₂O y la capa acuosa se extrajo 3x con Et₂O. Las capas de Et₂O combinadas se lavaron con H₂O (3x) y salmuera (1x), respectivamente. La fracción de Et₂O se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se cromatógrafió (SiO₂) usando como eluyente CH₂Cl₂/PA 1/1, para proporcionar 31,51 g (87%) del indol metilado en forma de líquido viscoso.
- 30
- 35 Esquema 18, 51-52, 94-95, etapa iv

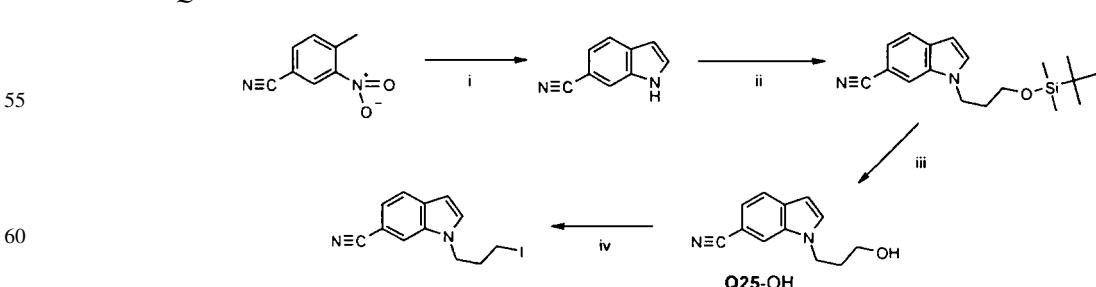
- 35 Una mezcla del indol metilado (31,5 g, 90 mmol) y 117 ml de TBAF (en THF) 1,0 M (117 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, después de lo cual se agregaron H₂O y Et₂O. La capa de Et₂O se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con Et₂O. Las capas de Et₂O combinadas se lavaron con H₂O (3x) y salmuera, respectivamente. La fracción de Et₂O se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Al residuo se agregaron 200 ml de éter de petróleo y la suspensión resultante se filtró por succión, para proporcionar 17,19 g (85%) de un sólido casi blanco que contenía Q51-OH.
- 40

Esquema 18, 51-52, 94-95, etapa v

- 45 La conversión de los alcoholes resultantes en los derivados de yodo correspondientes se realizó de forma análoga al procedimiento descrito para el esquema 79-84, etapa iii.

Q18-OH, Q52-OH y Q94-OH pueden sintetizarse de forma análoga a los procedimientos previos.

Síntesis de Q19-26



65 Todos los materiales de partida estaban comercialmente disponibles.

Esquema 19-26, etapa i

A una disolución agitada de 3-nitro-p-toluenonitrilo (16,58 g, 102,3 mmol) en 55 ml de DMF se agregó dimetilacetato de DMF (15,24 g, 128,1 mmol). La mezcla de reacción viró a rojo oscuro y se agitó a 110°C durante 3 h. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se tomó en una mezcla de 300 ml de EtOH y 300 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agregó en porciones polvo de hierro (33 g, 594 mmol). La mezcla de reacción se hirvió a reflujo durante 2 horas y se filtró sobre una almohadilla de hyflo. Se agregó Et₂O al filtrado y la capa ácida se extrajo con Et₂O (1x). La fracción de Et₂O se concentró a vacío. El residuo se cromatógrafió (SiO₂) con CH₂Cl₂ como eluyente, para proporcionar 7,02 g (48%) de un sólido que contenía el 6-cianoindol.

10

Esquema 19-26, etapa ii

A una suspensión con agitación de NaH (60%) (1,13 g, 25,96 mmol) en 60 ml de DMF en atmósfera de nitrógeno se agregó en porciones 6-cianoindol de la etapa i (3,51 g, 24,72 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó gota a gota a -5°C el 1-(dimetil-terc-butilsilil)-3-bromopropano (6,30 ml, 27,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregaron 400 ml de H₂O y 400 ml de Et₂O. La capa de Et₂O se separó y la capa acuosa se extrajo 1x con Et₂O. Las capas de Et₂O combinadas se concentraron a vacío. El residuo se cromatógrafió (SiO₂) utilizando como eluyente CH₂Cl₂/éter de petróleo 3/1, para proporcionar 5,50 g (71%) en forma de aceite amarillo claro.

20

Esquema 19-26, etapa iii

25 Esta etapa se realizó de forma análoga a la etapa iv del esquema 79-84-b y proporcionó Q25-OH.

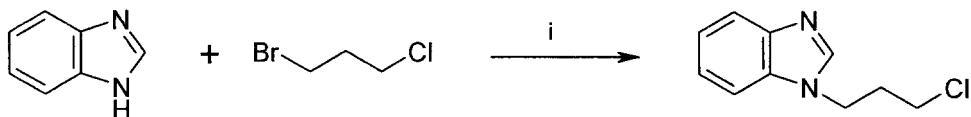
Esquema 19-26, etapa iv

30 La conversión de los alcoholes resultantes en los derivados de yodo correspondientes se realizó de forma análoga al procedimiento descrito para el esquema 79-84, etapa iii.

35 El derivado de 6-ciano-indol Q26-OH se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito precedentemente. El indol, 6-fluoroindol y 6-cloroindol estaban comercialmente disponibles y se convirtieron en los derivados de indol Q19-24-OH de acuerdo con los procedimientos dados previamente.

Síntesis de Q27

40



45

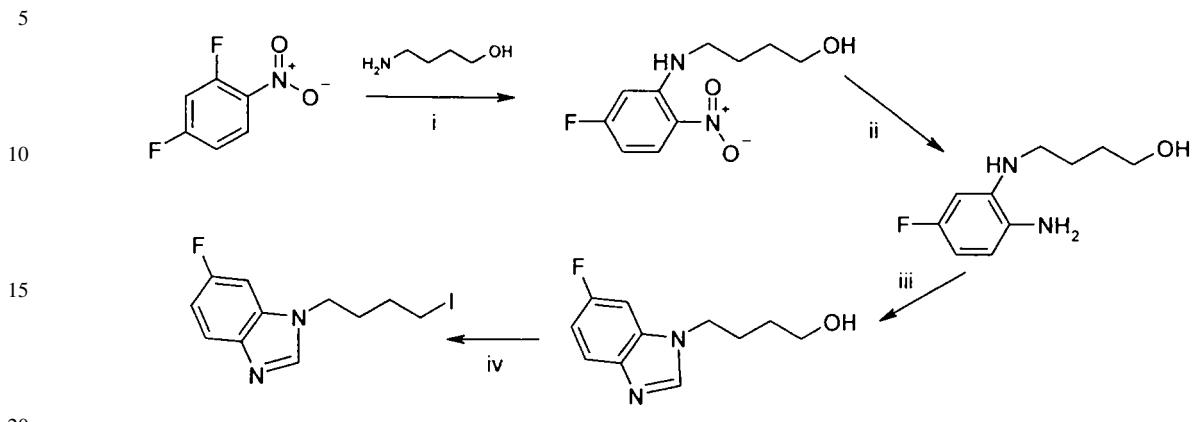
esquema 27

50 Esquema 27, etapa i

A una suspensión agitada de NaH (55%) (0,48 g, 20 mmol) en 20 ml de NMP a temperatura ambiente se agregó gota a gota una disolución de benzimidazol (1,18 g, 10 mmol) en 20 ml de NMP. La mezcla de reacción viró a rojo claro y se observó formación de hidrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos se agregó gota a gota 3-clorobromopropano (1,08 ml, 11 mmol) en 10 ml de NMP. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Después de una agitación adicional a temperatura ambiente durante 72 h, se agregaron H₂O y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x) y se secaron (MgSO₄). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida, para proporcionar 2,9 g de Q27-Cl (150%, todavía está presente NMP) como un aceite. Este producto se utilizó en las reacciones de acoplamiento con aminas.

65

Síntesis de Q28-29



esquema 28-29

25 Todos los reactivos estaban comercialmente disponibles.

Esquema 28-29, etapa i

30 A una disolución agitada de 2,4-difluronitrobenceno (8 g, 50,3 mmol) en 100 ml de CH_3CN se agregaron 4-aminobutanol (5,61 ml, 60,4 mmol) y DIPEA (20,9 ml, 120,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y se agregó CH_2Cl_2 al residuo. La fracción de CH_2Cl_2 se lavó con H_2O (2x), se secó (mediante un filtro que repele agua) y el filtrado se evaporó a presión reducida. 35 El residuo se chromatografió (SiO_2) tomando como eluyente Et_2O , para proporcionar 9,68 g (84%) del producto aminoalquilado.

Esquema 28-29, etapa ii

40 A una disolución del producto amino-alquilado (de la etapa i) (9,68 g, 42,5 mmol) en 250 ml de EtOH (96%) se agregó 1 g de Pd/C al 10%, después de lo cual la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente (1 atm) durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de hyflo y el filtrado negro se concentró a vacío a presión reducida para proporcionar 8,42 g (100%) de la anilina correspondiente.

Esquema 28-29, etapa iii

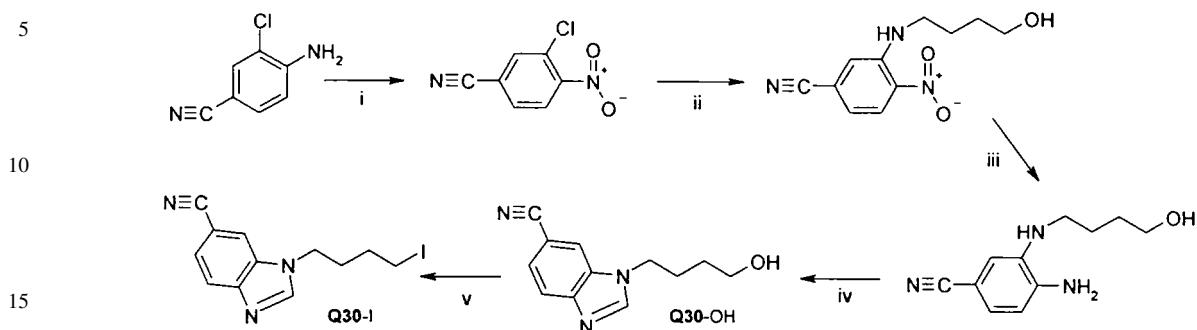
45 Una mezcla de la anilina (de la etapa ii) (8,42 g, 42,5 mmol) en 25 ml de ácido fórmico (96%) se hirvió a reflujo durante 2,5 horas, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó agua y después de enfriar se agregaron a la mezcla de reacción 50 ml de NaOH al 50%. Después de agitar durante 2 horas, la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La fracción de CH_2Cl_2 se secó (mediante un filtro que repele agua) y se concentró a vacío a presión reducida. El residuo se chromatografió (SiO_2) con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1 como eluyente para proporcionar 8,1 g (92%) del benzimidazol.

Esquema 28-29, etapa iv

55 La conversión de los alcoholes resultantes en los derivados de yodo correspondientes se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el esquema 79-84, etapa iii. En este caso se utilizó trifenilfosfina sobre soporte sólido.

Q28-OH se preparó vía el mismo procedimiento arriba descrito.

Síntesis de Q30



esquema 30

Todos los reactivos estaban comercialmente disponibles.

Esquema 30, etapa i

Una suspensión de tetrahidrato de borato de sodio (32,5 g, 211,2 mmol) en 195 ml de ácido acético se calentó hasta que la temperatura de la mezcla de reacción fue mayor a 50°C. Manteniendo la temperatura de reacción en este valor, se agregó en porciones durante 1 h 2-cloro-4-cianoanilina (5,93 g, 38,9 mmol). Se continuó con la agitación y el calentamiento durante 2 horas sobre un baño de aceite a 62°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 1 L de agua con hielo. La capa acuosa se extrajo con Et_2O (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2x) y se secaron (MgSO_4). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se cromatógrafió (SiO_2) con $\text{Et}_2\text{O}/\text{éter de petróleo}$ 1/3 como eluyente, para proporcionar 5,27 g (74%) del producto oxidado.

Esquema 30, etapa ii

Una disolución agitada de 2-cloro-4-cianonitrobenzeno de la etapa i (2,48 g, 13,6 mmol) en 12 ml de DMF se enfrió en hielo. Se agregó 4-aminobutanol (5,50 ml, 59,3 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, después de lo cual se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 72 h. Se agregó H_2O y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (3x), se secaron (mediante un filtro que repele agua) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se cromatógrafió con $\text{Et}_2\text{O}/\text{éter de petróleo}$ 4:1 como eluyente, para proporcionar 2,6 g (49%) del producto amino-alquilado.

Esquema 30, etapa iii

La preparación se efectuó de acuerdo con la etapa ii del esquema 28-29.

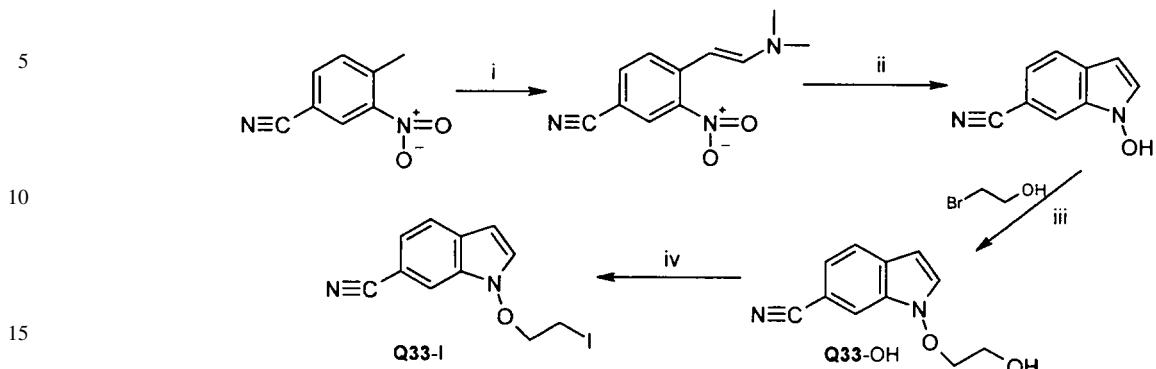
Esquema 30, etapa iv

La preparación se efectuó de acuerdo con la etapa iii del esquema 28-29.

Esquema 30, etapa v

La preparación se efectuó de acuerdo con la etapa iv del esquema 28-29.

Síntesis de Q31-34



esquema 31-34

Todos los reactivos estaban comercialmente disponibles.

25 *Esquema 31-34, etapa i*

30 A una disolución agitada de 3-nitro-p-toluenonitrilo (8,1 g, 50 mmol) en 30 ml de DMF se agregó dimetilacetato de DMF (13,3 ml, 100 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se tomó en CH₂Cl₂. La fracción de CH₂Cl₂ se lavó con H₂O (2x), se secó (mediante un filtro que repele agua). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida, proporcionando 10,6 g (98%) del aducto.

Esquema 31-34, etapa ii

35 A una emulsión agitada del aducto (de la etapa i) (6 g, 27,6 mmol) en 175 ml de Et₂O se agregaron 8,1 g de NH₄Cl y 29 g de gránulos de zinc (malla 40). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se agregaron 100 ml de THF para disolver el material de partida. Después de una agitación adicional durante 6 horas, la mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de hyflo. La mitad del filtrado resultante se usó en la etapa siguiente.

40 *Esquema 31-34, etapa iii*

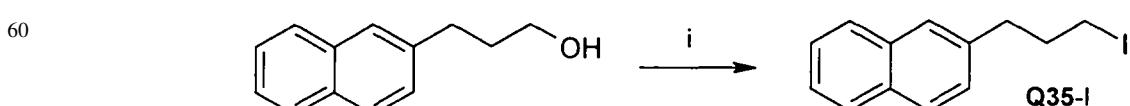
Al filtrado de la etapa ii anterior se agregaron 2-bromoetanol (7,9 ml, 112 mmol), Aliquat (0,6 g, 10 mol%) y 90 ml de NaOH al 10%. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después de la separación de las capas, la capa acuosa se extrajo con Et₂O (1x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (4x) y se secaron (MgSO₄). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida (mediante una bomba de aceite). El residuo se cromatógrafió (SiO₂, eluyente: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/Et₂O 4:1), para proporcionar 1 g (36%) del alcohol O33-OH correspondiente.

Esquema 31-34, etapa iv

50 La conversión de los alcoholes resultantes en los derivados de yodo correspondientes se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el esquema 79-84, etapa iii.

Q31-OH, Q32-OH y Q34-OH se prepararon de forma análoga al procedimiento arriba descrito.

55 Sintaxis da *Q35*



esquema 35

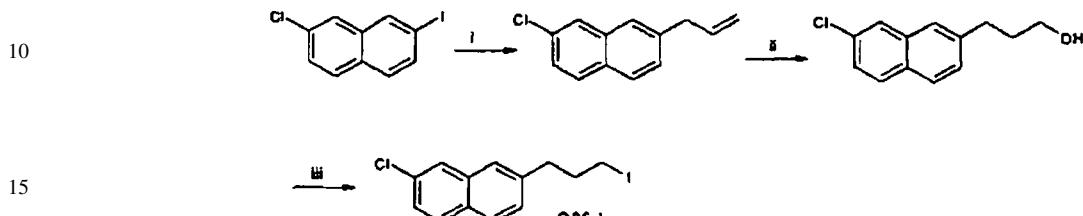
El alcohol naftilpropílico se preparó de acuerdo con: *Searles, J.Amer.Chem.Soc.*, **73**(1951) 124.

Esquema 35, etapa i

La conversión del alcohol resultante en el derivado de yodo correspondiente se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el esquema 79-84, etapa iii.

5

Síntesis de Q36



esquema 36

20 2-cloro-7-yodo-naftaleno se preparó de acuerdo con la bibliografía (Beattie; Whitmore; J. Chem. Soc. 1934, 50,51,52).

Esquema 36, etapa i

25 A un balón de 100 ml de capacidad se agregaron en atmósfera de nitrógeno 2-cloro-7-yodo-naftaleno (11 mmol, 3,60 g), alil-tributilestaño (13 mmol, 4,30 g, 3,96 ml), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,55 mmol, 0,635 g) y 10 ml de benceno desgasificado. La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno y después de 20 horas se agregó otra porción de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,55 mmol, 0,635 g). La mezcla se calentó nuevamente a reflujo durante 20 horas, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se vertió en 70 ml de una disolución de KF al 10%. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la suspensión se filtró sobre Hyflo Supercel®. El filtrado se lavó con agua, salmuera y se secó (Na_2SO_4). La cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente tolueno/éter de petróleo 1/9) proporcionó 2-alil-7-cloro-naftaleno casi puro (1,80 g, 80%).

35 Esquema 36, etapa ii

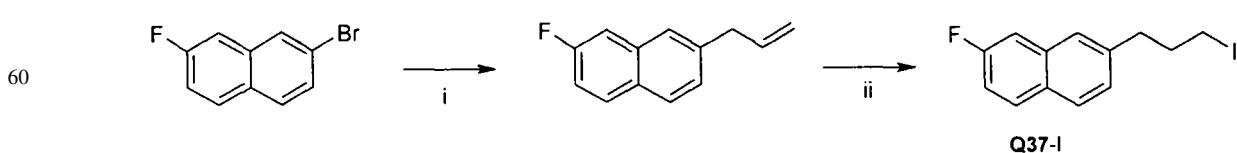
40 A un balón de tres bocas de 100 ml de capacidad se agregaron en atmósfera de nitrógeno 2-alil-7-cloro-naftaleno (1,80 g, 8,9 mmol) y 12 ml de THF seco. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agregó gota a gota durante aproximadamente 20 minutos borano-THF (3,05 mmol, 3,05 ml de borano 1,0 M en THF). Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. Luego se agregó a la disolución una disolución de NaOH 3,0 N (2,65 mmol, 0,89 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de agua agregando gota a gota agua oxigenada al 30% (10,62 mmol, 1,1 ml) a una velocidad tal que la temperatura no excediera 30°C. Después de la adición la mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente.

45 Se agregaron agua y éter dietílico y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo nuevamente con éter dietílico y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na_2SO_4). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación *a vacío*. La cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: metanol/diclorometano 1/99) proporcionó 3-(7-cloro-naftalen-2-il)-propan-1-ol (0,79 g, 40%) de Q36-OH.

50 Esquema 36, etapa iii

La conversión del alcohol resultante en el derivado de yodo correspondiente se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el esquema 79-84, etapa iii, proporcionando Q36-I.

55 Síntesis de Q37



esquema 37

65

El fluorbromonaftaleno se preparó de acuerdo con: Adcock,W. *et al.*, *Aust.J.Chem.*, **23**(1970)1921-1937.

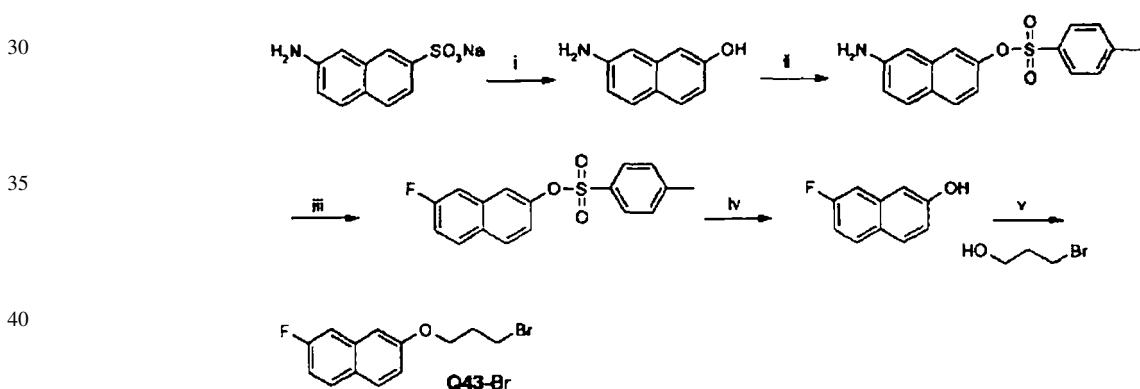
Esquema 37, etapa i

A una suspensión agitada de virutas de magnesio (0,49 g, 20 mmol) y 0,1 ml de 1,2-dibromoetano en 20 ml de THF se agregó de una sola vez el fluoronaftaleno (0,45 g, 2 mmol). Después del inicio de la reacción de Grignard 5 se agregó lentamente gota a gota una disolución de fluoronaftaleno (4,06 g, 18 mmol) en 25 ml de THF. Durante la adición la temperatura se elevó a 40°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas hasta la desaparición total del magnesio. Se agregó gota a gota a - 10°C una disolución recién preparada de LiCl y CuCN en THF, lo que dio como resultado una disolución verde oscura. A la misma temperatura se agregó gota a gota 10 una disolución de bromuro de alilo (1,9 ml, 22 mmol) en 15 ml de THF. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a -10 - 0°C durante 30 minutos. El color verde desapareció y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en 200 ml de NH₄Cl saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se cromatógrafió (SiO₂) tomando 15 como eluyente éter de petróleo, para proporcionar 1,65 g (44%) del alil-fluoronaftaleno correspondiente.

Esquema 37, etapa ii

A una disolución enfriada con agitación de alil-fluoronaftaleno (1,65 g, 8,8 mmol) en 10 ml de THF a -5°C se agregaron lentamente gota a gota 3,05 ml del complejo borano THF 1,0 M. Después de agitar durante 20 minutos a 20 la misma temperatura se agregó de una sola vez yodo (2,11 g, 8,6 mmol). Se agregaron lentamente gota a gota 3,1 ml de una disolución 2,7 M recién preparada de sodio metálico en MeOH (de acción exotérmica), después de lo cual la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregaron 75 ml NaHSO₃ y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). La capa orgánica se lavó con salmuera (1x) y se secó (MgSO₄). El agente de secado se 25 separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se cromatógrafió (SiO₂) tomando como eluyente éter de petróleo, para proporcionar 1,25 g (46%) del yoduro Q37-I en forma sólido blanco.

Síntesis de Q38-43, Q47-48



esquema 38-43; 47-48

45

Esquema 38-43, 47-48, etapa i

50 Una mezcla de pellas de KOH (140 g, 2,5 mol) y 10 ml de H₂O en un crisol de níquel se calentó a 250°C con un mechero Bunsen y agitando con un agitador de acero inoxidable. Se retira la llama y se agrega al líquido transparente en 3 porciones la sal sódica del ácido 7-amino-2-naftalensulfónico (0,245 mol, 60,0 g). El líquido transparente cambia a una suspensión espesa negra que nuevamente se calienta fuertemente con un mechero Bunsen. A aproximadamente 280°C se desarrolla gas y la temperatura de la mezcla se eleva rápidamente a 310-320°C. Esta temperatura se mantuvo 55 durante 8 minutos, después de lo cual la mezcla se dejó enfriar a aproximadamente 200°C. La pasta negra espesa se transfirió cuidadosamente a un vaso de precipitados de 3 litros lleno con hielo.

60 El producto de 2 operaciones se combinó y se neutralizó con HCl concentrado enfriando con un baño de hielo-sal. La suspensión se filtró y el sólido negro se lavó con 4 porciones de 500 ml de HCl 1,0 N y se descartó. El filtrado transparente, marrón obtenido se enfrió en un baño hielo-sal y se agregaron pellas de KOH hasta obtener una suspensión liviana. Después de agregar una disolución saturada de NH₄OAc, el sólido gris verdoso precipita completamente y se recogió por filtración para obtener 7-amino-naftalen-2-ol (27,9 g, 36%) después de secar al aire.

Esquema 38-43, 47-48, etapa ii

65

7-amino-naftalen-2-ol (0,169 mol, 27,0 g) se suspende en 750 ml de DCM y se agregó TEA (0,169 mol, 17,2 g, 23,6 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, después de lo cual se enfrió a -5°C en un baño de hielo-sal. Se agregó durante un período de 2,5 horas a -5 - 0°C una disolución de cloruro de p-tosilo (0,17 mol, 32,4 g)

ES 2 311 245 T3

en 250 ml de DCM. La mezcla se agitó durante 10 minutos a -5 - 0°C y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas.

5 A la mezcla se agregó 1 L de H₂O y la suspensión resultante se filtró sobre Hyflo Super Cel® y el filtrado se transfirió a un embudo de separación. Después de extraer la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para proporcionar 51,5 g de un aceite negro que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo/éter de petróleo 1/1), para proporcionar toluen-4-sulfonato de 7-amino-naftalen-2-ilo (12,1 g, 23%).

10 *Esquema 38-43, 47-48, etapa iii*

A un balón de tres bocas de 500 ml de capacidad fabricado de PFA se agregaron 100 g de complejo piridina/HF (30:70% p/p) y se enfrió a -10°C con un baño de hielo/EtOH. El toluen-4-sulfonato de 7-amino-naftalen-2-ilo (38,6 mmol, 12,1 g) se agregó en una porción y la mezcla se agitó durante 10 minutos, después de lo cual se obtuvo una disolución púrpura transparente. Esta disolución se enfrió a <-30°C en un baño de enfriamiento con hielo seco y se agregó en una porción nitrito de sodio (42,5 mmol, 2,93 g, secado por calentamiento a 140°C durante 3 días). El baño con hielo seco se reemplazó con baño de hielo normal y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos, después de lo cual se calentó a 55-60°C sobre un baño de aceite (se observó desarrollo de nitrógeno). Después de 1,5 horas cesó el desarrollo de nitrógeno y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en un gran vaso de precipitados llenado con hielo. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). La concentración a vacío proporcionó 10,4 g de un aceite rojo que se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo/éter de petróleo 1/4), para proporcionar toluen-4-sulfonato de 7-fluoro-naftalen-2-ilo (7,1 g, 58%).

25 *Esquema 38-43, 47-48, etapa iv*

A un balón de 500 ml protegido con un tubo de CaCl₂ se agregaron toluen-4-sulfonato de 7-fluoro-naftalen-2-ilo (22,4 mmol, 7,1 g) y 200 ml de MeOH. La suspensión se calentó hasta obtener una disolución transparente y luego se enfrió a temperatura ambiente en un baño de agua para proporcionar una suspensión fina. A la mezcla se agregó magnesio (179 mmol, 4,36 g) y luego se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La suspensión marrón se enfrió en un baño de hielo-EtOH, se acidificó con HCl 6 N y luego se concentró a vacío. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se extrajo 3 veces con éter etílico. Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a vacío. La cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente diclorometano) proporcionó 7-fluoro-naftalen-2-ol impuro (4,69 g) en forma de sólido casi blanco. Este sólido se disolvió en DCM y se extrajo 3 veces con disolución de NaOH 2 N. Los extractos básicos se combinaron y se acidificaron con HCl 3 N enfriando con un baño de hielo. De la disolución precipitaron cristales blancos que se recogieron por filtración y se secaron al aire para proporcionar 7-fluoro-naftalen-2-ol puro (3,16 g, 87%).

40 *Esquema 38-43, 47-48, etapa v*

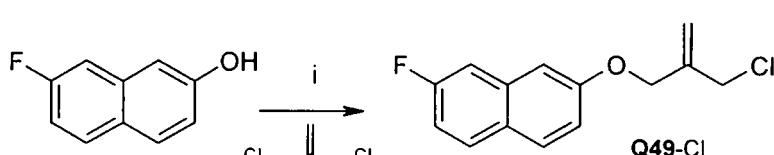
Esta etapa Mitsunobu se realizó de forma análoga a la etapa vi del esquema XIII, proporcionando Q43-Br.

45 Q38 se sintetizó como Q38-I, los derivados Q39-42 y Q47-48 se prepararon de un modo similar a los procedimientos arriba descritos (como bromuros).

Síntesis de Q46, Q49

50

55



esquema 46, 49

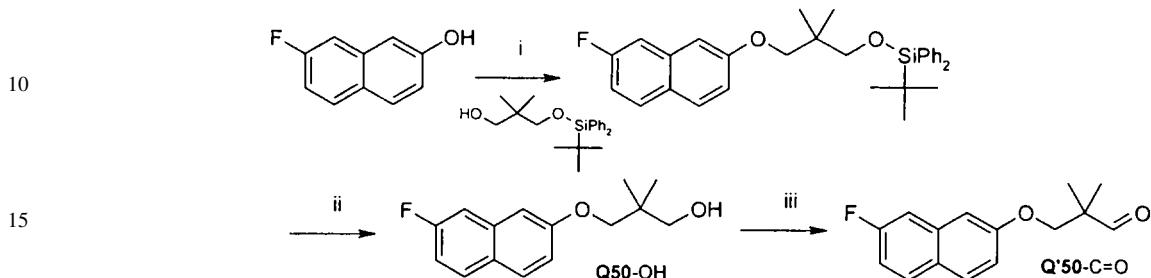
60

Esquema 46-49, etapa i

65 Una mezcla de 7-fluoro-2-naftol (véase Esquema 38-43, 47-48, etapa iv) (0,62 g, 3,82 mmol), el alqueno (1,11 ml, 9,56 mmol) y K₂CO₃ (1,58 g, 11,5 mmol) en 35 ml de CH₃CN se hirvió a reflujo durante 3 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se tomó en H₂O y Et₂O y se extrajo con Et₂O (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (1x) y salmuera (1x), después de lo cual se secaron

(Na_2SO_4). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se cromatógrafió (SiO_2) utilizando como eluyente CH_2Cl_2 /éter de petróleo 1/5, para proporcionar 0,56 g (58%) del derivado de fluoronaftol Q49-Cl en forma de aceite incoloro.

5 Síntesis de Q50



esquema 50

25 Esquema 50, etapa i

Para el fluoronaftol, véase Esquema 38-43, 47-48, etapa iv. Esta reacción de Mitsunobu se realizó análogamente a la etapa vi del esquema XIII.

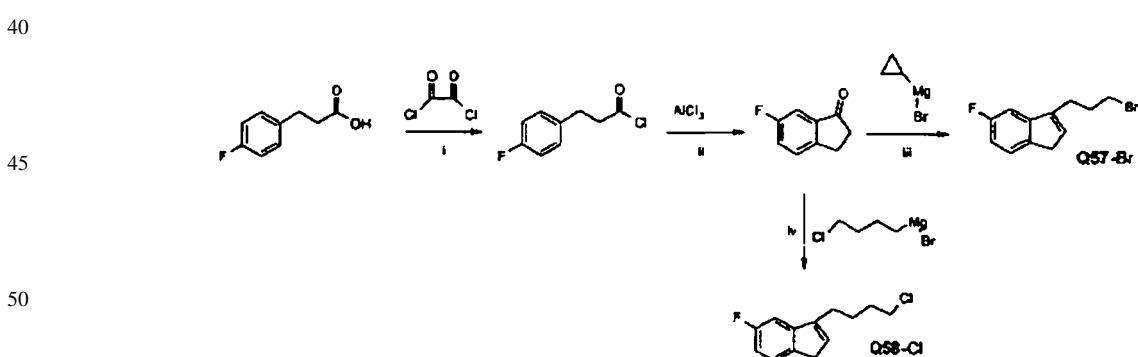
30 Esquema 50, etapa ii

Esta etapa puede realizarse de forma similar a la etapa iv del esquema 79-84 b, y proporcionó Q50-OH.

35 Esquema 50, etapa iii

Q50-OH se oxidó siguiendo el procedimiento de la etapa i del esquema B2. El producto Q'50-C=O se usó en la alquilación reductiva de aminas.

40 Síntesis de Q53-58



esquema 53-58

55 El ácido y los reactivos de partida estaban comercialmente disponibles. El Cl-C4-MgBr se preparó de acuerdo con: C.R. Hebd, *Seances Acad. Ser. C*, **268**(1969)1152-1154.

60 Esquema 53-58, etapa i

65 A una disolución del ácido (25 g, 148,8 mmol) en 140 ml de benceno se agregaron 0,07 ml de DMF, después de lo cual se agregó de una sola vez cloruro de oxalilo. En la mezcla de reacción se observó formación inmediata de espuma. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y el disolvente se separó por evaporación a presión reducida. Al residuo se agregó acetonitrilo para la evaporación conjunta y nuevamente se separó por evaporación a presión reducida para proporcionar 27,75 g (100%).

Esquema 53-58, etapa ii

5 AlCl_3 (27,8 g, 208 mmol) se suspendió en 200 ml de 1,2-dicloroetano. La mezcla se enfrió en atmósfera de nitrógeno a 0-5°C y se agregó gota a gota durante 1 hora una disolución del cloruro de ácido (27,75 g, 148,8 mmol) en 140 ml de 1,2-dicloroetano. El baño de enfriamiento se retiró y después de agitar durante 30 minutos se continuó con la agitación durante 2 horas a 70°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo y 330 ml de HCl concentrado (36-38%). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y la capa orgánica resultante se lavó con H_2O (2x), NaHCO_3 al 5% y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida, proporcionando 19,02 g (85%).

10

Esquema 53-58, etapa iii

15 A una disolución enfriada de bromuro de ciclopropilmagnesio 0,5 M en THF (100 ml, 50 mmol) a 15°C se agregó una disolución de la cetona (5,3 g, 35,3 mmol) en 40 ml de THF. La mezcla de reacción se hirvió a reflujo durante 2 horas con agitación, después de lo cual se enfrió en un baño de hielo. Se agregaron gota a gota 50 ml de NH_4Cl saturado y la capa acuosa se extrajo con Et_2O . El Et_2O se lavó con salmuera (1x), se secó (MgSO_4) y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 85 ml de ácido acético y se agregaron 62 ml de una disolución de HBr al 20%. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h. Se agregó H_2O y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó adicionalmente con H_2O (1x) y NaHCO_3 al 5% (1x). La capa orgánica se secó (mediante un filtro que 20 repele agua) y se evaporó a presión reducida. El residuo se cromatógrafió con CH_2Cl_2 /éter de petróleo 2,5/97,5 como eluyente, para proporcionar 4,44 g (49%) del indeno Q57-Br.

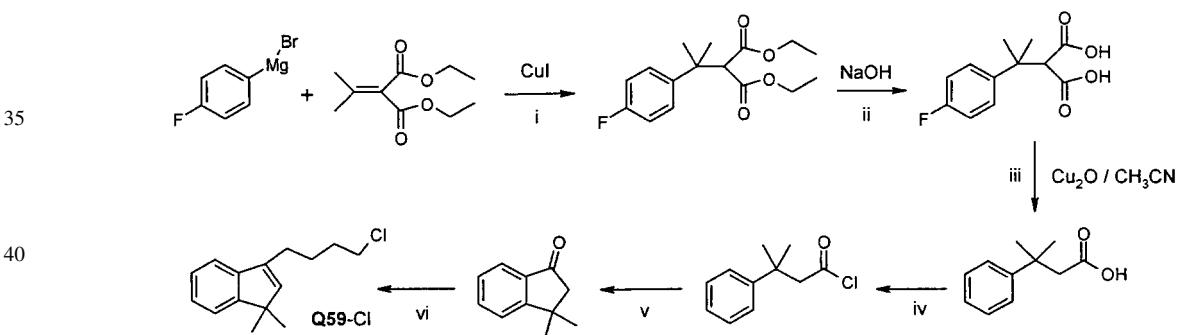
Esquema 53-58, etapa iv

25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la etapa iii, proporcionando Q58-Cl.

Los derivados de Q53, Q54, Q55 y Q56 se prepararon análogamente al procedimiento arriba descrito.

Síntesis de Q59

30



esquema 59

Los materiales de partida estaban comercialmente disponibles.

50 Esquema 59, etapa i

Una mezcla del reactivo de Grignard (90 ml, 90 mmol) y Cul (18 mg, 0,02 mmol) se agitó durante 15 minutos, después de lo cual se enfrió en un baño de hielo. Durante 90 min se agregó una disolución del di-éster (18,9 ml, 96,7 mmol) en 25 ml de THF y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Se agregaron gota a gota 100 ml de NH_4Cl saturado y la capa acuosa se extrajo con Et_2O . La fracción de Et_2O se lavó con salmuera (1x) y se secó (MgSO_4). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se cromatógrafió con CH_2Cl_2 /éter de petróleo 1/1 como eluyente, para proporcionar 26,17 g (98%) del aducto.

60

Esquema 59, etapa ii

A una disolución agitada del aducto (26,17 g, 88,4 mmol) en 222 ml de EtOH se agregaron 265 ml de NaOH al 10%. La mezcla de reacción se hirvió a reflujo durante 3 horas y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se enfrió en hielo y se acidificó con HCl concentrado (36-38%). La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fracción de EtOAc se lavó con salmuera (1x) y se secó (MgSO_4). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida, proporcionando 20,9 g (99%) del di-ácido.

Esquema 59, etapa iii

Una mezcla del di-ácido (20,9 g, 87, 1 mmol) y Cu₂O (0,62 g, 4,34 mmol) en 600 ml de CH₃CN se hirvió a reflujo durante 16 h. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida y se agregaron 125 ml de HCl 3N al residuo.

- 5 La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fracción de EtOAc se lavó con salmuera (1x) y se secó (MgSO₄). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida, proporcionando 16,9 g (99%) del producto descarboxilado.

Esquema 59, etapa iv

- 10 Se preparó de acuerdo con la etapa i del esquema 53-58.

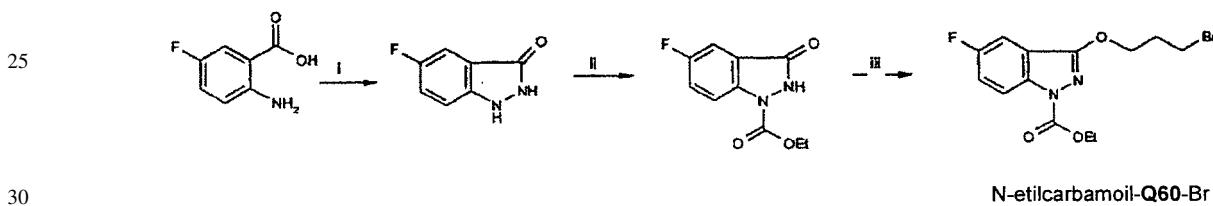
Esquema 59, etapa v

- 15 Se preparó de acuerdo con la etapa ii del esquema 53-58.

Esquema 59, etapa vi

Se preparó de acuerdo con la etapa iii del esquema 53-58, proporcionando Q59-Cl.

Síntesis de Q60-61



esquema 60-61

Esquema 60-61, etapa i

- 35 A un vaso de precipitados de 3 litros de capacidad se agregaron ácido 2-amino-5-fluoro-benzoico (64 mmol, 10 g), 100 ml de H₂O y 110 ml de HCl concentrado y la suspensión se enfrió a 0°C en un baño de hielo/acetona. A la mezcla se agregó gota a gota una disolución de nitrito de sodio (64 mmol, 4,44 g) en 68 ml de H₂O manteniendo la temperatura por debajo de 3°C. Una vez completada la adición, la disolución marrón se agregó en porciones durante 20 minutos, bajo corriente de dióxido de azufre, a 760 ml de H₂O saturados con dióxido de azufre, enfriados a 0-5°C con un baño de hielo. Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo y la disolución se dejó calentar a temperatura ambiente, manteniendo la corriente de dióxido de azufre. Después de 1 hora se interrumpió la alimentación de dióxido de azufre y la disolución se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución obtenida de color amarillo oscuro se agregaron 620 ml de HCl concentrado y después de enfriar la mezcla se separó un precipitado amarillo que se recogió sobre un embudo Buchner enfriado. El sólido se suspendió en una disolución de 2 ml de HCl concentrado y 200 ml de H₂O y la mezcla se calentó a reflujo. Después de un tiempo se disolvió el sólido y se obtuvo una disolución transparente. Después de 1,5 horas de reflujo cristalizó un sólido naranja/marrón y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a aproximadamente 50 ml a vacío. El sólido se recogió y se secó al aire para proporcionar 5-fluoro-1,2-dihidro-indazol-3-ona (5,05 g, 52%).

Esquema 60-61, etapa ii

- 50 5-fluoro-1,2-dihidro-indazol-3-ona (32 mmol, 5,05 g) se suspendió en 30 ml de piridina y con enfriamiento con un baño de hielo se agregó gota a gota formiato de cloroetilo (64 mmol, 6,94 g, 6,09 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a vacío para proporcionar un aceite rojo oscuro que cristaliza después de la adición de agua. El sólido se filtró y se secó en aire para proporcionar el uretano correspondiente (5,52 g, 77%).

Esquema 60-61, etapa iii

- 60 A 20 ml de tolueno se agregó en atmósfera de nitrógeno el derivado de uretano (de la etapa ii) (0,45 g, 2 mmol), 3-bromopropanol (0,18 ml, 2,1 mmol), Bu₃P (0,40 g, 2 mmol) y ADDP (0,5 g, 2 mmol). Después de la adición de ADDP la disolución se volvió transparente. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 20 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregaron NaOH 2 N y EtOAc y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 2 N (1x), H₂O (1x) y salmuera (1x), después de lo cual el EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida. El residuo se cromatógrafió con CH₂Cl₂/MeOH 99:1 como eluyente para proporcionar 0,22 g (32%) de la indazol-3-ona alquilada. Este último compuesto se puede acoplar con una amina

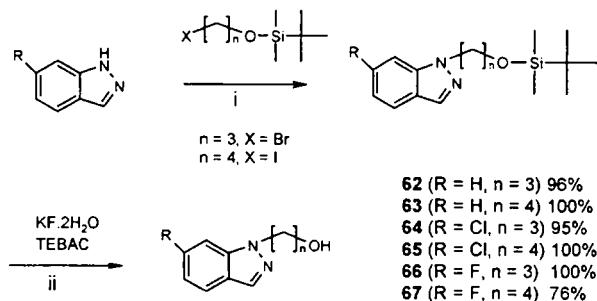
(véase esquema A2, etapa i). La porción de uretano del producto de acoplamiento puede separarse usando K_2CO_3 (3,5 equiv.) en una mezcla de 26 ml de MeOH/DME/ H_2O (5/1/1) por mmol de derivado de uretano.

El análogo Q61 puede sintetizarse también según lo arriba descrito.

5

Síntesis de Q62-67

10



15

20

esquema 62-67

25 Los indazoles se prepararon de acuerdo con Christoph Rüchardt, Volkert Hassemann; *Liebigs Ann. Chem.*; (1980) 908-927.

30 *Esquema 62-67, etapa i*

35 64; R=Cl, n=3:

en atmósfera de N_2 se suspendió NaH (55%) (2,14 g, 49,15 mmol) en 70 ml de DMF seco. A temperatura ambiente se agregó 6-cloro-indazol (7,5 g, 49,15 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora antes de enfriar con un baño de hielo y se agregó gota a gota (3-bromo-propoxi)-terc-butil-dimetil-silano (11,4 ml, 49,15 mmol). Después de agitar durante unos 15 minutos adicionales, la mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se continuó con agitación durante otras 8 horas. Subsecuentemente, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió en DCM, luego se lavó la capa orgánica con agua (3x). La capa orgánica se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (SiO_2 , eluyente: éter de petróleo/ éter dietílico 5/1 → 4/1) para proporcionar el indazol N1-sustituido con un rendimiento de 61%.

40

Esquema 62-67, etapa ii

45 A una disolución agitada de KF·2H₂O (4,3 g, 45,24 mmol) y cloruro de benciltrietilamonio (7,6 g, 33,18 mmol) en 300 ml de acetonitrilo se agregó el indazol N1-sustituido (de la etapa i) (9,8 g, 30,16 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 8 horas. El disolvente se evaporó y se agregó DCM al residuo. La capa orgánica se lavó con agua (3x). La capa orgánica se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: éter dietílico → 1% de MeOH en éter dietílico) para proporcionar el 3-(indazol-1-il)-propanol con rendimiento del 95%.

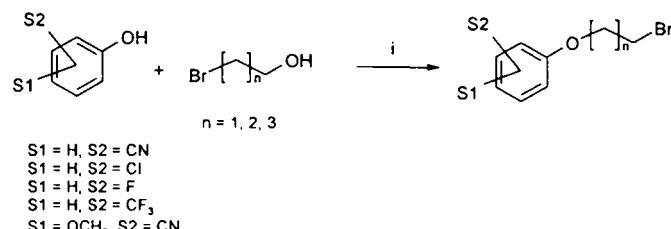
50

55 Los otros indazolilalcoholes se prepararon de forma análoga. En la etapa ii puede usarse cloruro de tetrabutilamonio en THF en vez de la combinación KF·2H₂O/cloruro de benciltrietilamonio.

Síntesis de Q68-78, Q85-86, Q91-93

60

65



esquema 68-78, 85-86, 91-93

ES 2 311 245 T3

Todos los fenoles (excepto cuando S1= 2-OCH₃, S2= 5-CN, véase esquema 68-78, 85-86, 91-93; b) y alcoholes de partida estaban comercialmente disponibles.

5 Esquema 68-78, 85-86, 91-93; etapa i

A una disolución agitada de 3-fluorofenol (7 ml, 77,43 mmol), PPh₃ (26,4 g, 101 mmol) y 4-bromo-1-butanol (13,35 ml, 123,9 mmol) en 275 ml de tolueno a 0°C en atmósfera de nitrógeno, se agregó gota a gota una disolución de DIAD (30,46 ml, 155 mmol) en 60 ml de tolueno (la temperatura se mantuvo entre 0°C y 5°C durante la adición).

10 La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La disolución se evaporó a presión reducida y al residuo se agregaron 300 ml de Et₂O/éter de petróleo 1:1. El precipitado que se formó con la agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente se separó por filtración y se lavó 2 veces con Et₂O/éter de petróleo 1:3 (50 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se cromatógrafió usando como eluyente DCM/éter de petróleo 1:4, para proporcionar 18,39 g (96%) del éter Q76-Br en forma de aceite incoloro.

15

Síntesis de fenoles con S1= 2-OCH₃ y S2= 5-CN

20



25

esquema 68-78, 85-86, 91-93; b

30

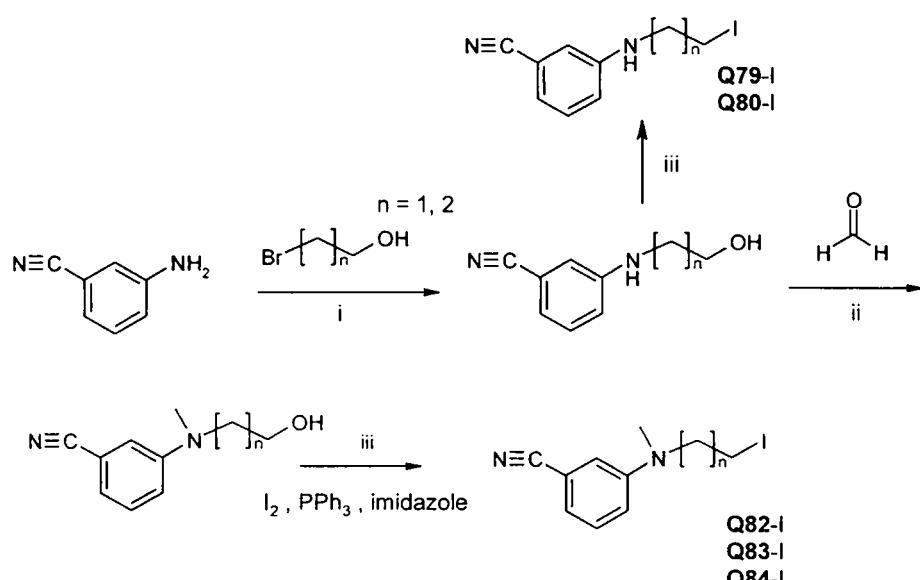
Esquema 68-78, 85-86, 91-93; b, etapa i

35 Una mezcla de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (31,4 g, 206,6 mmol) y monoclorhidrato de hidroxilamina (18,7 g, 268,6 mmol) en 165 ml de ácido fórmico se hirvió a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó 1 litro de agua con hielo. El precipitado se filtró y el residuo se lavó con agua. Luego el sólido se secó mediante evaporación conjunta con acetonitrilo, proporcionando 13,84 g (45%) de un sólido que contenía el 2-metoxi-5-ciano-fenol.

40

Síntesis de Q79-84

45



50

55

60

esquema 79-84

Esquema 79-84, etapa i

Para n = 2 y 3-cianoanilina:

- 5 Una mezcla de 3-cianoanilina (2,95 g, 25 mmol), NaI (7,5 g, 50 mmol), DIPEA (4,3 ml, 25 mmol) y 3-bromo-1-propanol (2,25 ml, 25 mmol) en 50 ml de butironitrilo se hirvió a reflujo durante 24 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se agregaron H₂O y CH₂Cl₂ y después de la separación se secó la capa orgánica (Na₂SO₄). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se chromatografió (SiO₂) usando como eluyente CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₃ 92/7,5/0,5, para proporcionar 3,45 g (78,4%) del producto N-alquilado Q80-OH en forma de aceite.
- 10

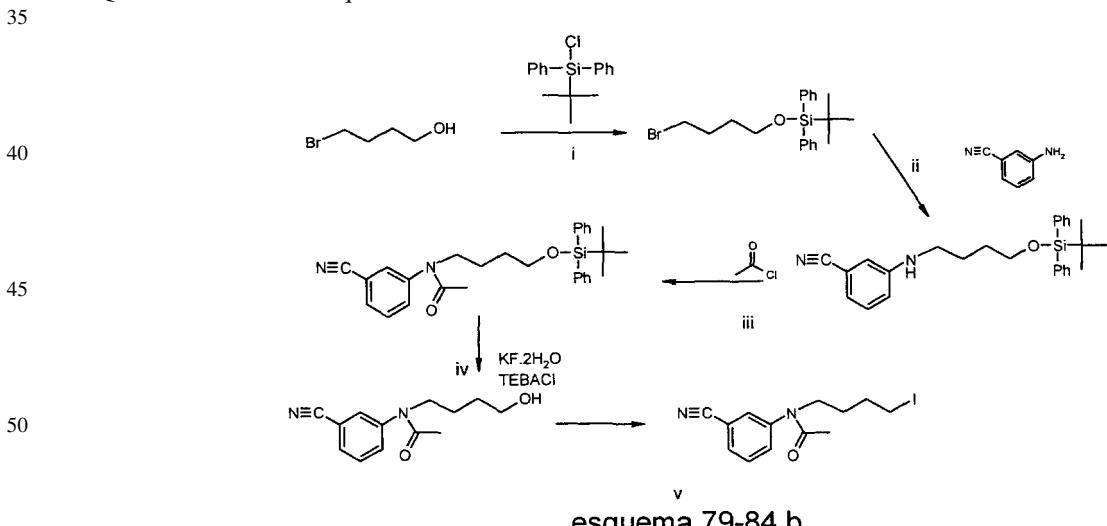
Esquema 79-84, etapa ii

- 15 A una disolución agitada del producto N-alquilado de la etapa i (3,3 g, 18,8 mmol), disolución de formaldehído al 37% (14 ml, 188 mmol) y NaC_NH₃ (3,7 g, 56,4 mmol) en 70 ml de CH₃CN se agregaron gota a gota 1,8 ml de ácido acético glacial durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregaron gota a gota otros 1,5 ml de ácido acético glacial y se continuó con la agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó Et₂O y la fracción de éter se lavó 2 veces con NaOH 1 N.
- 20 Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se chromatografió (SiO₂) usando como eluyente CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₃ 92/7,5/0,5, para proporcionar 1,80 g (50,4%) del alcohol N-metilado Q83-OH en forma de aceite espeso.

Esquema 79-84, etapa iii

- 25 PPh₃ (3,1 g, 11,9 mmol) e imidazol (0,83 g, 11,9 mmol) se disolvieron en 100 ml de CH₂Cl₂. Se agregó I₂ (3,1 g, 11,9 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se agregó gota a gota una disolución del alcohol Q83-OH (de la etapa ii) (1,8 g, 9,47 mmol) en 8 ml de CH₂Cl₂ y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se agregó H₂O y después de la separación se secó la fracción de CH₂Cl₂ (Na₂SO₄). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se chromatografió (SiO₂) tomando como eluyente CH₂Cl₂, para proporcionar 2,18 g (76,8%) del yoduro Q83-I en forma de aceite espeso.

Q81 necesitó otro enfoque:



Esquema 79-84 b, etapa i

- 55 Una disolución agitada de 4-bromo-1-butanol (12 g, 78,4 mmol), imidazol (5,86 g, 86,2 mmol) en 70 ml de DMF se agregó cloruro de terc-butildifenilsililo (20,4 ml, 78,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. El DMF se separó por evaporación a presión reducida y luego se agregaron H₂O y CH₂Cl₂. La fracción de CH₂Cl₂ se secó (Na₂SO₄). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se chromatografió (SiO₂) utilizando como eluyente CH₂Cl₂/éter de petróleo 1:4, para proporcionar 16,6 g (54,2%) del alcohol sililado en forma de aceite.

Esquema 79-84 b, etapa ii

Una mezcla de 3-cianoanilina (4,53 g, 38,36 mmol), alcohol sililado (de la etapa i) (15 g, 38,36 mmol), DIPEA (6,64 ml, 38,36 mmol) y NaI (11,5 g, 76,73 mmol) en 400 ml de butironitrilo se hirvió a reflujo durante 24 h. El

ES 2 311 245 T3

disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se agregaron H_2O y CH_2Cl_2 y después de la separación se secó la capa orgánica (Na_2SO_4). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se cromatógrafió (SiO_2) tomando como eluyente CH_2Cl_2 , para proporcionar 7,17 g (43,7%) de la anilina alquilada en forma de aceite.

5

Esquema 79-84 b, etapa iii

Una mezcla de la anilina alquilada (de la etapa ii) (1 g, 2,34 mmol), cloruro de acetilo (0,17 ml, 2,34 mmol), DIPEA

10 (0,40 ml, 2,34 mmol) en 15 ml de CH_2Cl_2 se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cromatógrafió (SiO_2) usando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2, para proporcionar 0,88 g (80%) de la anilina acilada en forma de aceite espeso.

15 Esquema 79-84 b, etapa iv

Una mezcla de la anilina acilada (de la etapa iii) (0,88 g, 1,87 mmol), $\text{KF} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,26 g, 2,81 mmol), cloruro de benziltriethylamonio (0,37 g, 2,06 mmol) en 21 ml de CH_3CN se hirvió a reflujo durante 4 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se agregaron H_2O y CH_2Cl_2 y después de la separación se secó la capa orgánica

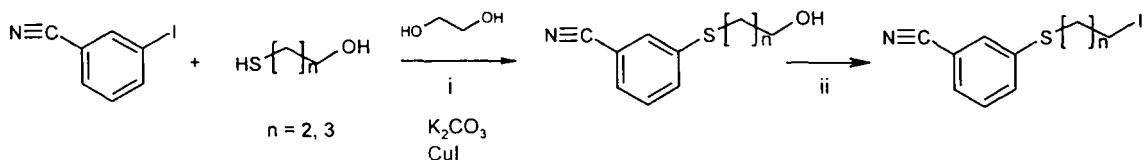
20 (Na_2SO_4). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se cromatógrafió (SiO_2) usando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ 92/7,5/0,5, para proporcionar 0,31 g (71,4%) del alcohol en forma de aceite espeso.

25 Esquema 79-84 b, etapa v

La conversión de los alcoholes resultantes en los derivados de yodo correspondientes se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el esquema 79-84, etapa iii. Los derivados de yodo pueden ser acoplados con aminas (véase Esquema A2, etapa i), el producto de acoplamiento puede ser desacetilado a reflujo durante 24 horas en HCl concentrado en THF. El resto NH de la anilina del producto desacetilado puede metilarse usando yoduro de metilo y K_2CO_3 en acetona.

Síntesis de Q87-88

35



50 Esquema 87-88, etapa i

El yodobenceno y los alcoholes de partida estaban comercialmente disponibles.

Una mezcla de 3-yodobenzonitrilo (2,29 g, 10 mmol), 4-mercaptop-1-butanol (1,03 ml, 10 mmol), etilenglicol

55 (1,12 ml, 20 mmol), K_2CO_3 (2,78 g, 20 mmol) y CuI (95 mg, 0,5 mmol) en 40 ml de 2-propanol en atmósfera de nitrógeno se hirvió a reflujo durante 24 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se agregaron NH_4OH acuoso y CH_2Cl_2 y después de la separación se secó la capa orgánica (Na_2SO_4). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se cromatógrafió (SiO_2) usando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ 96:3,75:0,25, para proporcionar 1,40 g (67,6%) del benceno tioalquilado Q88-OH en forma de aceite.

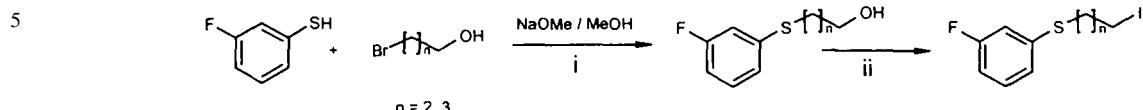
60

Esquema 87-88, etapa ii

65 La conversión de los alcoholes resultantes en los derivados de yodo correspondientes se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el esquema 79-84, etapa iii.

Q87-OH se preparó de forma análoga a Q88-OH.

Síntesis de Q89-90



10

esquema 89-90

El fenol y los alcoholes de partida estaban comercialmente disponibles.

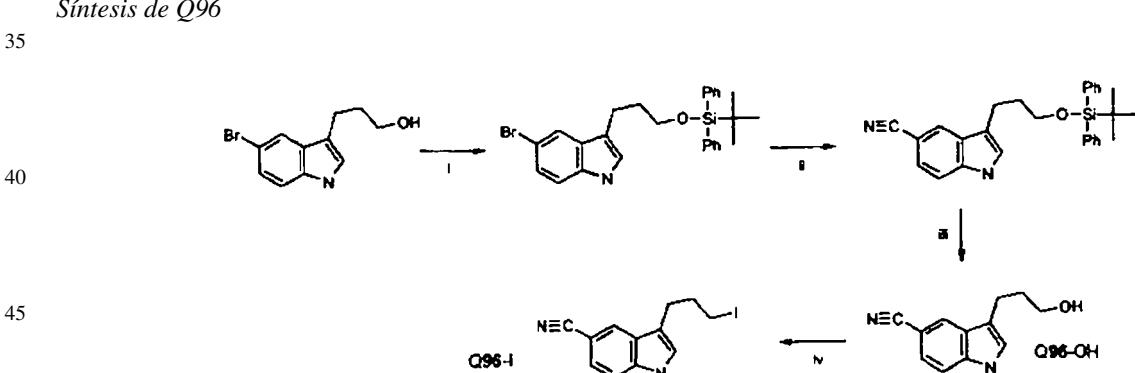
15 *Esquema 89-90, etapa i*

A una disolución agitada de NaOMe (8,1 g, 150 mmol) en 100 ml de metanol en atmósfera de nitrógeno se agregó gota a gota 3-fluorotiofenol (9,5 ml, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó 3-bromo-1-propanol (13,6 ml, 150 mmol) de una sola vez, después de lo cual se hirvió la mezcla de reacción a reflujo durante 14 horas. Después de dejar enfriar la masa de reacción, la mezcla se concentró a vacío y luego se agregaron al residuo H_2O y CH_2Cl_2 y después de la separación se secó la capa orgánica (Na_2SO_4). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se chromatografió (SiO_2) usando como eluyente CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1, para proporcionar 18,5 g (99,5%) del producto alquilado en forma de aceite que contenía Q89-OH.

20 25 *Esquema 89-90, etapa ii*

La conversión de los alcoholes resultantes en los derivados de yodo correspondientes se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el esquema 79-84, etapa iii.

Q90-OH se preparó de forma análoga a Q89-OH.

30 35 *Síntesis de Q96*

El alcohol de 5-bromoindol de partida se preparó de acuerdo con: Campos, Kevin R.; Woo, Jacqueline C. S.; Lee, Sandra; Tillyer, Richard D., *Org.Lett.*, **6**(2004) 79 - 82.

55 *Esquema 96, etapa i*

Se preparó de acuerdo con el esquema 79-84 b, etapa i.

60 *Esquema 96, etapa ii*

Una mezcla en atmósfera de nitrógeno del alcohol sililado (42,4 g, 86,2 mmol), CuI (1,64 g, 8,6 mmol), tetrakis paladio (5 g, 4,31 mmol) y cianuro de potasio (11,17 g, 172,4 mmol) en 110 ml de butironitrilo se hirvió a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Hyflo. Después de enjuagar la almohadilla de Hyflo con 750 ml de EtOAc, la capa orgánica se lavó con H_2O (2x) y salmuera (1x). La capa orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo se chromatografió (SiO_2) con $CH_2Cl_2/éter$ de petróleo 3/1 como eluyente, para proporcionar 35,6 g (94%) del indolcianatado en forma de sólido amarillo claro.

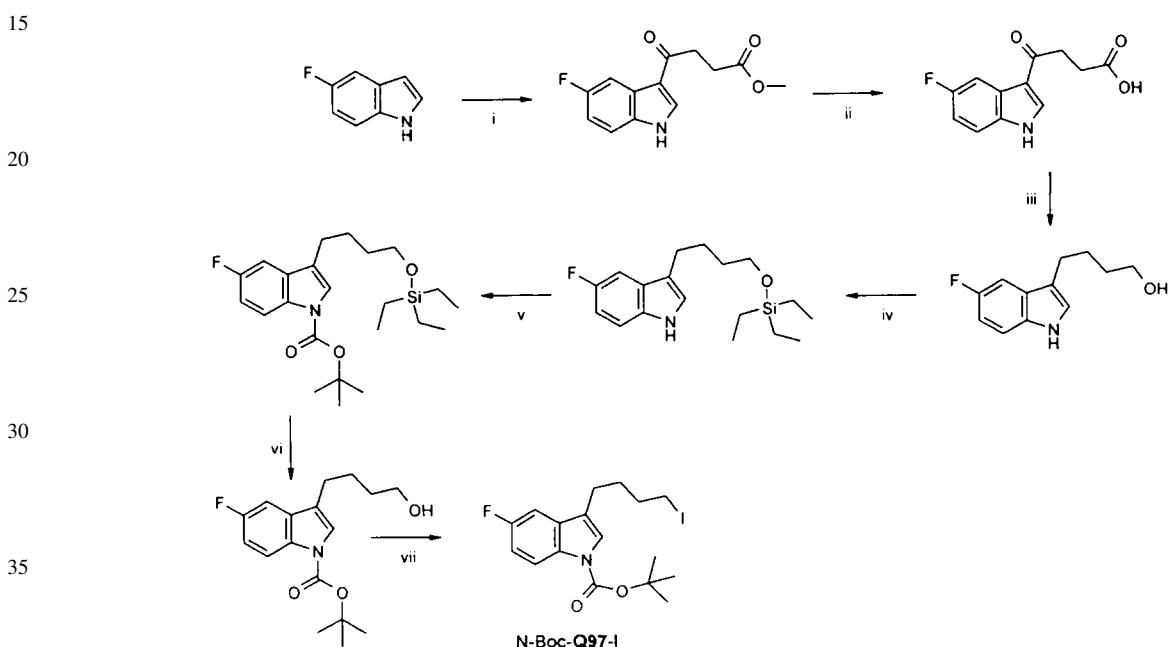
Esquema 96, etapa iii

Una mezcla del indolcianatado (35,6 g, 81,1 mmol) y 105,3 ml de TBAF 1,0 M (en THF) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y al residuo se agregaron 750 ml de CH_2Cl_2 . La fracción de CH_2Cl_2 se lavó con H_2O (3x). El producto comenzó a cristalizar de la capa orgánica. La fracción de CH_2Cl_2 se separó y se agitó en un baño de hielo/EtOH durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró por succión para proporcionar 13,7 g (72%) del alcohol en forma de sólido casi blanco.

Esquema 96, etapa iv

10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Esquema 79-84, etapa iii.

Síntesis de Q97



45 El 5-fluoroindol estaba comercialmente disponible.

Esquema 97, etapa i

50 A una disolución enfriada de 5-fluoroindol (3 g, 22,2 mmol) en 100 ml de CH_2Cl_2 a 0°C se agregaron 33,8 ml de Et_2AlCl 1,0 M en hexano. La disolución de color amarillo claro resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y luego se agregó cloruro de 3-carbometoxipropionilo (4,1 ml, 33,3 mmol) en 50 ml de CH_2Cl_2 a 0°C. Una vez completada la adición, el color de la disolución cambió a naranja y se continuó con la agitación durante otras 2,5 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se vertió en 500 ml de tampón de Hamilton, pH 7 (desarrollo de gas) y la capa acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 con un total de 750 ml. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (1x) y salmuera (1x).

55 La fracción de CH_2Cl_2 se secó (Na_2SO_4). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se cromatógrafió (SiO_2) usando como eluyente EtOAc/PA 1/1, para proporcionar 3,82 g (69%) del indol acilado en forma de sólido ligeramente coloreado.

60 Esquema 97, etapa ii

Una mezcla del indol acilado (3,46 g, 13,9 mmol) y 28 ml de NaOH 1,0 N en 75 ml de THF/MeOH 2/1 se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se acidificó con enfriamiento con 25 ml de HCl 1,0 N. La suspensión resultante se filtró por succión para proporcionar 2,42 g (74%) del ácido en forma de sólido casi blanco.

Esquema 97, etapa iii

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para esquema 14, etapa ii.

5 Esquema 97, etapa iv

Esta etapa se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para esquema (18, 51-52, 94-95), etapa ii. Adicionalmente el residuo se cromatógrafió (SiO_2) con CH_2Cl_2 como eluyente.

10 Esquema 97, etapa v

A una disolución con agitación del alcohol silitado (3,43 g, 10,7 mmol) en 30 ml de CH_3CN se agregaron Boc_2O (3,50 g, 16 mmol) y DMAP (0,13 g, 1,07 mmol). La disolución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se agregó imidazol (0,98 g, 16 mmol). Se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se agregaron 55 ml de CH_2Cl_2 . La fracción de CH_2Cl_2 se lavó con HCl al 0,5% (3x) y se secó (MgSO_4). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida, proporcionando 4,09 g (91%) del indol carbamatado en forma de líquido amarillo espeso.

20 Esquema 97, etapa vi

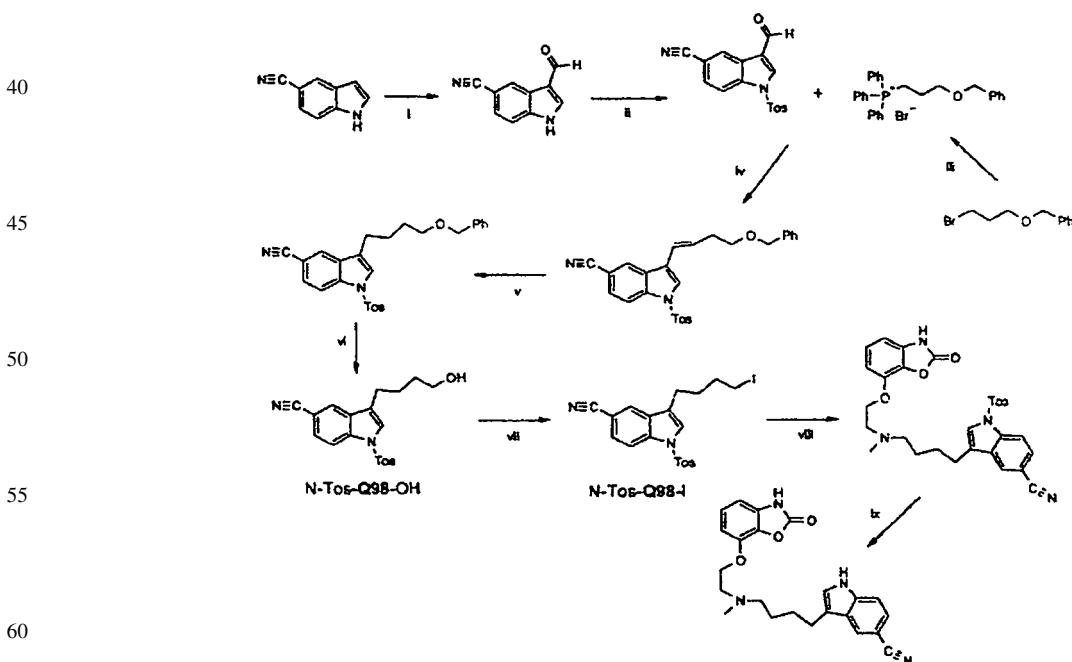
Una mezcla del indol carbamatado (4,09 g, 9,7 mmol) y TBAF 1,0 M (en THF) (12,6 ml, 12,6 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregaron H_2O y Et_2O . La capa de Et_2O se separó y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (2x). Las capas de Et_2O combinadas se lavaron con H_2O (2x) y salmuera (1x). La fracción de Et_2O se secó (mediante un filtro que repele agua) y se concentró a vacío a presión reducida. El residuo se cromatógrafió (SiO_2) con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1 como eluyente para proporcionar 4,04 g (87%) en forma de aceite amarillo.

25 Esquema 97, etapa vii

30 Esta etapa se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Esquema 79-84, etapa iii. El derivado de yodo se puede acoplar con una amina (véase esquema A2, etapa i). El grupo Boc del producto de acoplamiento puede separarse mediante procedimientos estándar tales como AcCl/MeOH 1,0 M.

Los compuestos 31.HCl, 72.HCl y 99.HCl se prepararon con un procedimiento similar al arriba descrito.

35 Síntesis de Q98



esquema 98

65

El material de partida estaba comercialmente disponible.

ES 2 311 245 T3

Esquema 98, etapa i

A 200 ml de DMF seco a 15°C se agregó POCl_3 . La disolución de color rosado oscuro resultante se agitó durante 20 min y luego se enfrió a 0-5°C. A esta disolución se agregó gota a gota una disolución de 5-cianoindol (20 g, 140 mmol) en 45 ml de DMF seco. Después de 10 min de agitación se formó una suspensión muy espesa. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Luego la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de 650 ml de Na_2CO_3 saturado/hielo. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos, luego se filtró por succión y se secó (utilizando una estufa) para proporcionar 29,8 g de sólido amarillo. A este sólido se agregaron 80 ml de EtOAc y la suspensión se filtró nuevamente mediante succión para proporcionar 21,79 g (79%) del indol formilado en forma de sólido.

Esquema 98, etapa ii

Una mezcla del indol formilado (1,7 g, 10,3 mmol), cloruro de tosilo (2,99 g, 15,7 mmol) y Et_3N (25 ml, 17,99 mmol) se hirvió a refluo durante 1,5 h. La suspensión muy espesa resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 35 ml de agua con hielo. La mezcla de reacción se dejó reposar a 4°C durante 1 hora y luego la suspensión se filtró mediante succión. El sólido se purificó adicionalmente mediante recristalización a partir de EtOAc para proporcionar 1,58 g del producto tosilado.

El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se cromatógrafió con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PA}$ 4:1 → CH_2Cl_2 como eluyente, para proporcionar 0,5 g del producto tosilado. Esta muestra era idéntica y se agregó al sólido previamente aislado, para proporcionar en total 2,08 g (64%) del producto tosilado en forma de sólido blanco.

Esquema 98, etapa iii

Una mezcla del bromuro (40 g, 174 mmol) y PPh_3 (45,7 g, 174 mmol) se hirvió a refluo en 200 ml de tolueno durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión resultante (que no podía filtrarse) se calentó nuevamente a refluo y se enfrió a temperatura ambiente con agitación vigorosa de la mezcla. De la disolución cristalizó un sólido blanco muy duro. El sólido se pulverizó y se filtró mediante succión. El sólido se recristalizó a partir de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{éter de petróleo}$ para proporcionar 58,1 g (68%) de la sal de fosfonio correspondiente.

Esquema 98, etapa iv

A una suspensión agitada de la sal de fosfonio (41,77 g, 85 mmol) en 500 ml de THF seco a -10°C se agregaron durante 45 min 85 ml de NaHMDS (en THF) 1,0 M. Después de completar la adición se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió luego a -65°C y el formilindol tosilado (27,5 g, 84,7 mmol) se agregó en porciones durante 75 minutos utilizando un embudo para agregar sólidos. Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 22 h. A la mezcla de reacción se agregaron 1 L de agua helada y 500 ml de Et_2O y después de la separación se extrajo la capa acuosa con Et_2O (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 500 ml de H_2O (1x) y 400 ml de salmuera (1x). La fracción de Et_2O se evaporó a presión reducida y el residuo se cromatógrafió (SiO_2) con CH_2Cl_2 como eluyente, para proporcionar 16,89 g (44%) del alqueno en forma de sólido casi blanco.

Esquema 98, etapa v

Una mezcla del alqueno (11 g, 23 mmol) y 0,5 g de Pd/C al 10% en 240 ml de EtOAc/MeOH 1/1 se hidrogenó (1 atm) a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Hyflo que se enjuagó con 200 ml de EtOAc/MeOH 3/1. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 11,2 g (103%) de un sólido.

Esquema 98, etapa vi

A una disolución enfriada de color naranja transparente del indol tosilado (11,2 g, 23 mmol) en 150 ml de CH_2Cl_2 a -75°C se agregaron gota a gota durante 1 hora 100 ml de BCl_3 (en CH_2Cl_2) 1,0 M manteniendo la temperatura por debajo de -60°C. Se siguió con la agitación a -75°C durante 2 h. La suspensión rosada resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se agregaron cuidadosamente 550 ml de NaHCO_3 al 5%, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C, y el pH aumentó hasta 8. La capa acuosa se extrajo con 300 ml de CH_2Cl_2 (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (1x) y salmuera (1x) y se secaron (Na_2SO_4). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se cromatógrafió (SiO_2) con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2 como eluyente para proporcionar 7,39 g (87%) del alcohol desbencilado en forma de sólido.

Esquema 98, etapa vii

La preparación se efectuó de forma análoga a la etapa iv del esquema 28-29.

Esquema 98, etapa viii

La preparación se efectuó de acuerdo con la etapa i del esquema A2.

5

Esquema 98, etapa ix

Una mezcla del producto de tosil-indol (0,94 g, 1,68 mmol) y TBAF (en THF) 1,0 M se hirvió a refluo en 40 ml de THF durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se agregó EtOAc y la capa orgánica se lavó con H₂O (2x) y salmuera (1x). La fracción de EtOAc se secó (MgSO₄). El agente de secado se separó por filtración y el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se cromatógrafió (SiO₂) con CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 96/3,75/0,25 → CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 92/7,5/0,5 como eluyente, para proporcionar 0,34 g (50%) del producto 73 destosilado, punto de fusión 239-242°C.

15

El compuesto 100 se preparó de forma análoga.

Síntesis de Q99

20 Q99-Br se sintetizó de forma análoga a la síntesis representada en el Esquema 60-61, utilizando bromoetanol en la etapa iii de Mitsunobu.

Síntesis de Q100-101

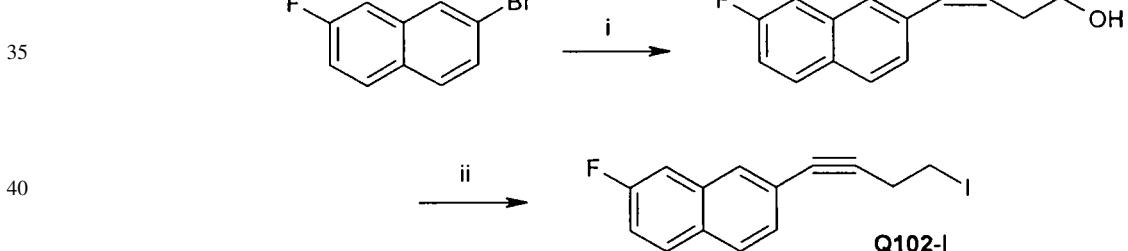
25

Q100-I y Q101-I se sintetizaron análogamente a la síntesis representada en el esquema 19-26, etapas ii, iii y iv.

Síntesis de Q102

30

Q102-I se sintetizó según lo representado en el esquema 102:



Esquema 102, etapa i

50 A través de una suspensión que contenía el fluorobromonafaleno (0,90 g, 4 mmol), trifenilfosina (0,21 g, 0,8 mmol), diclorobis(trifénilfosfin)paladio (0,28 g, 0,4 mmol) en 15 ml de Et₃N se burbujeó nitrógeno durante 1 hora. Se agregó 3-butin-1-ol (0,42 g, 0,45 ml, 6 mmol) y la mezcla se calentó a 40-50°C sobre un baño de aceite. Después de agitar durante 15 minutos a esta temperatura se agregó CuI (0,15 g, 0,8 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C y se agitó durante 48 horas.

55

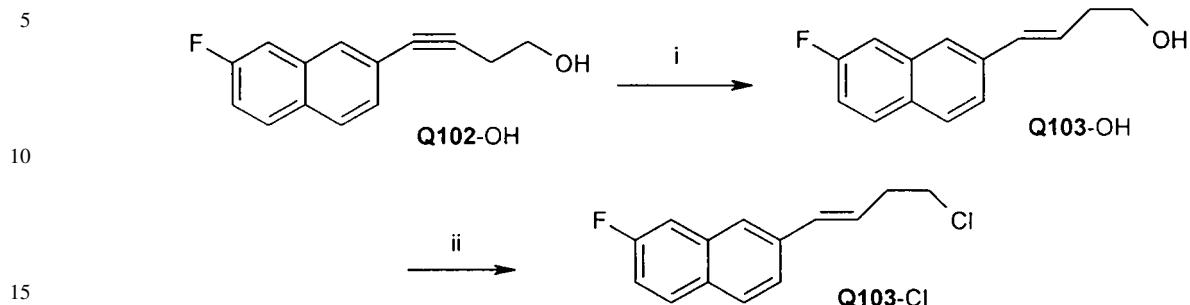
La suspensión negra resultante se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agregaron éter dietílico y agua. Las fracciones se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na₂SO₄). Después de separar el agente de secado por filtración y el disolvente por concentración a vacío, el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyente: DCM) proporcionando Q102-OH, 4-(2-fluoro-naftalen-7-il)-3-butin-1-ol (0,30 g, 1,46 mmol).

Esquema 102, etapa ii

60 La conversión del alcohol de la etapa i en el derivado de yodo correspondiente se realizó de acuerdo con el esquema 79-84, etapa iii, proporcionando Q102-I.

ES 2 311 245 T3

Síntesis de Q103



esquema 103

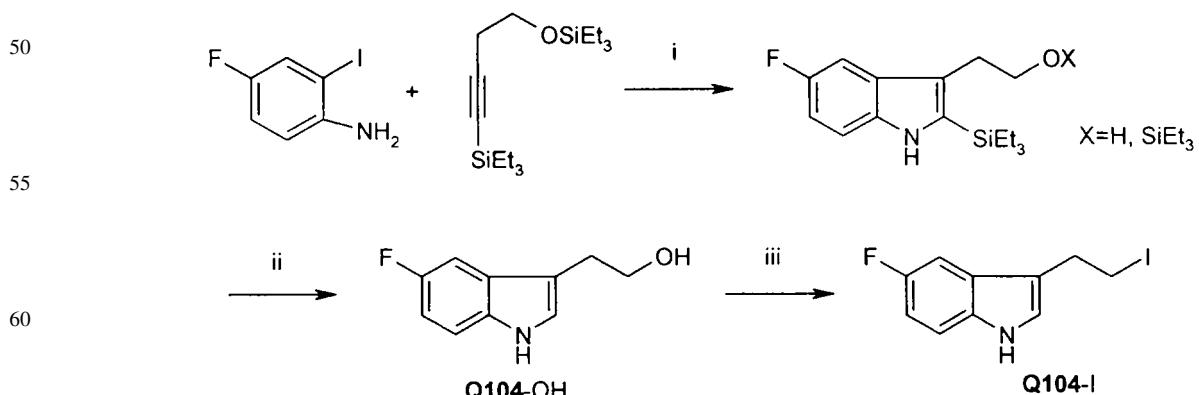
Esquema 103, etapa i

Una disolución de Rojo-Al (4,47 ml de una disolución 3,4 M en tolueno) en 25 ml de éter dietílico seco se enfrió en un baño de hielo bajo nitrógeno y se agregó gota a gota una disolución de Q102-OH (1,90 g, 9,5 mmol) en 40 ml de éter dietílico (seco). Una vez completada la adición, la mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0°C y luego se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante unas 2,5 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente en un baño de hielo y se detuvo por adición cuidadosa de 50 ml de H₂SO₄ 3,6 M. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na₂SO₄). Despues de separar el agente de secado por filtración y el disolvente por concentración a vacío, el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyente: DCM) proporcionando 1,17 g de Q103-OH, 4-(2-fluoro-naftalen-7-yl)-3-buten-1-ol (5,8 mmol).

35 Esquema 103, etapa ii

5 ml de ácido clorhídrico concentrado se agregaron a una disolución de Q103-OH (1,17 g, 5,8 mmol) en 5 ml de THF. La mezcla se agita durante 4,5 horas a temperatura ambiente y luego se agregan otros 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y 2 ml de THF. Después de otros 30 minutos se agregan éter dietílico y agua y las fracciones resultantes se separan. La capa acuosa se extrae dos veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na_2SO_4). Después de separar el agente de secado por filtración y el disolvente por concentración a vacío, el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , eluyente: DCM) proporcionando 1,03 g de Q103-Cl (4.67 mmol).

45 *Síntesis de Q104*



esquema 104

ES 2 311 245 T3

Esquema 104, etapa i

5 2-yodo-4-fluoroanilina (2,70 g, 11,4 mmol), 4-trietilsilil-1-(trietilsiloxi)-3-butino (3,82 g, 12,5 mmol), LiCl (0,48 g, 11,4 mmol), Na₂CO₃ (2,18 g, 20,5 mmol), Pd(OAc)₂ (0,128 g, 0,57 mmol) se suspendieron en 120 ml de DMF y se burbujeó nitrógeno a través de la suspensión durante 45 minutos. La mezcla se calentó a 100°C en un baño de aceite y se agitó a esta temperatura durante 16 horas, después de lo cual se dejó alcanzar temperatura ambiente y subsecuentemente se concentró a vacío. El residuo se tomó en algo de diclorometano y se filtró sobre celita. La 10 cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente: éter dietílico/éter de petróleo 1/3) proporcionó una mezcla de 2-trietilsilil-5-fluoro-triptofol no protegido y protegido con trietilsililo (2,09 g, 6,02 mmol).

10

Esquema 104, etapa ii

15 Una mezcla de 2-trietilsilil-5-fluoro-triptofol no protegido y protegido con trietilsililo (2,74 g, 7,83 mmol) y 15,7 ml de una disolución de TBAF en THF 1,0 N se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Se agregaron éter dietílico y agua y las fracciones se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na₂SO₄). Después de separar el agente de secado por filtración y el disolvente por concentración a vacío, el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 20 eluyente: DCM/MeOH 97/3) proporcionando Q104-OH, 5-fluoro-triptofol (1,14 g, 6,36 mmol).

20

Esquema 104, etapa iii

25 La conversión del alcohol Q104-OH en el derivado de yodo correspondiente se realizó de acuerdo con la síntesis descrita en el esquema 79-84, etapa iii, proporcionando Q104-I.

30 Los compuestos específicos cuya síntesis se describe previamente se pretende que ilustren la invención adicionalmente con mayor detalle, y por lo tanto no debe considerarse que restringen el alcance de la invención de cualquier modo. Otras realizaciones de la invención serán aparentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la invención revelada en esta memoria descriptiva. Por lo tanto, la memoria descriptiva y los ejemplos deben ser considerados solamente como ejemplares, indicándose el verdadero alcance y el espíritu de la invención mediante las reivindicaciones.

35 **Abreviaturas**

AcCl	cloruro de acetilo
ADDP	1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina
40 CDI	carbonildiimidazol
Dba	véase Huang et al., J. Am. Chem. Soc., 125 (2003)6653
45 DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DIAD	diazodicarboxilato de diisopropilo
50 DIPE	éter diisopropílico
DIPEA	diisopropiletilamina

	CH ₂ Cl ₂ (ml)	MeOH(ml)	NH ₄ OH(ml)	
55	DMA 0,125	980	18,75	1,25
	DMA 0,187	970	28,13	1,87
60	DMA 0,25	960	37,5	2,5
	DMA 0,50	920	75,0	5,0
65	DMA 0,75	880	112,5	7,5
	DMA 1,00	840	150,0	10,0

5	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	dimetoxietano
10	DMF	N,N-dimetilformamida
	EtOH	etanol
15	MeOH	metanol
	MTBE	éter metil(terc)-butílico
20	NMP	N-metilpirrolidona
	PA	éter de petróleo
	TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
25	TBAC	cloruro de tetrabutilamonio
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	THF	tetrahidrofurano
	XPHOS	véase Huang et al., J. Am. Chem. Soc., 125 (2003)6653

Ejemplo

30 *Formulación del compuesto 16 usado en estudios animales*

35 *Para administración oral (p.o.):* a la cantidad deseada (0,5-5 mg) del compuesto sólido 16 en un tubo de vidrio, se agregaron algunas perlas de vidrio y el sólido se trituró mediante agitación con formación de vórtice durante 2 minutos. Despues de agregar 1 ml de una disolución de 1% de metilcelulosa en agua y 2% (v/v) de Poloxamer 188 (Lutrol F68), el compuesto se suspendió agitando durante 10 minutos con formación de vórtice. El pH se ajustó a 7 con unas pocas gotas de NaOH acuoso (0,1 N). Las partículas remanentes de la suspensión se suspendieron adicionalmente mediante el uso de un baño ultrasónico.

40 *Para administración intraperitoneal (i.p.):* a la cantidad deseada (0,5-15 mg) del compuesto sólido 16 en un tubo de vidrio, se agregaron algunas perlas de vidrio y el sólido se trituró mediante agitación con formación de vórtice durante 2 minutos. Despues de la adición de 1 ml de una disolución de 1% de metilcelulosa y 5% de manitol en agua, el compuesto se suspendió agitando durante 10 minutos con formación de vórtice. Finalmente el pH se ajustó a 7.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

ES 2 311 245 T3

5 Ejemplo

10 *Resultados de ensayos farmacológicos*

15

TABLA 2

20 *Afinidades *in vitro* y actividad funcional de compuestos de la invención*25 La tabla siguiente muestra los datos de afinidad obtenidos para el receptor de dopamina-D₂ y la reabsorción de se-rotonina de acuerdo con los protocolos dados previamente. Actividad funcional medida *in vitro* en receptores clonados de dopamina D_{2,L} humana mediante la acumulación de cAMP radiomarcado (potencia: pEC₅₀, actividad intrínseca ϵ).

	Dopamina-D ₂	reabsorción de 5-HT	Dopamina-D ₂	
	ligadura	ligadura	acumulación de cAMP	
	No	pK _i	pK _i	ϵ (actividad intrínseca)
11	7,9	7,4	0,57	
13	8,2	8,2	0,81	
14	8,7	8,4	0,88	
16	8,4	7,4	0,39	
33	8,0	8,4	0,20	
44	7,8	8,1	0,16	
94	7,0	8,4	0,41	
106	7,6	> 9,0	0,23	

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

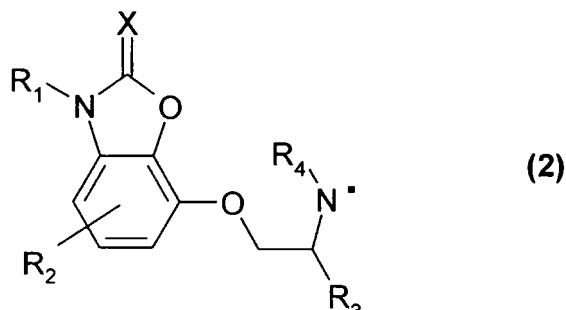
1. Compuestos de fórmula general (1):

5 Z-T-Ar

(1)

10 donde:

10 Z es un fragmento de fórmula general (2)



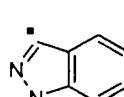
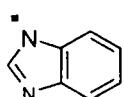
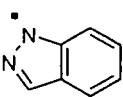
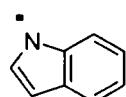
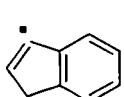
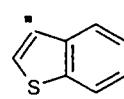
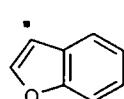
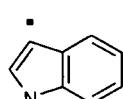
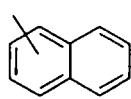
30 donde:

X = S u O,

30 R₁ es H, alquilo(C₁-C₆), CF₃, CH₂CF₃, OH u O-alquilo(C₁-C₆),35 R₂ es H, alquilo(C₁-C₆), halógeno o ciano,R₃ es H ó alquilo(C₁-C₆),R₄ es H, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente substituído con un átomo de halógeno,

40 T es una cadena de 2-7 átomos de carbono saturada o no saturada, donde un átomo de carbono puede estar reemplazado con un átomo de nitrógeno, opcionalmente substituído con un grupo alquilo(C₁-C₃), CF₃ ó CH₂CF₃, o un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, estando dicha cadena opcionalmente substituída con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), halógeno, ciano, trifluorometilo, OCF₃, SCF₃, OCHF₂ y nitró,

45 Ar se selecciona entre los grupos:



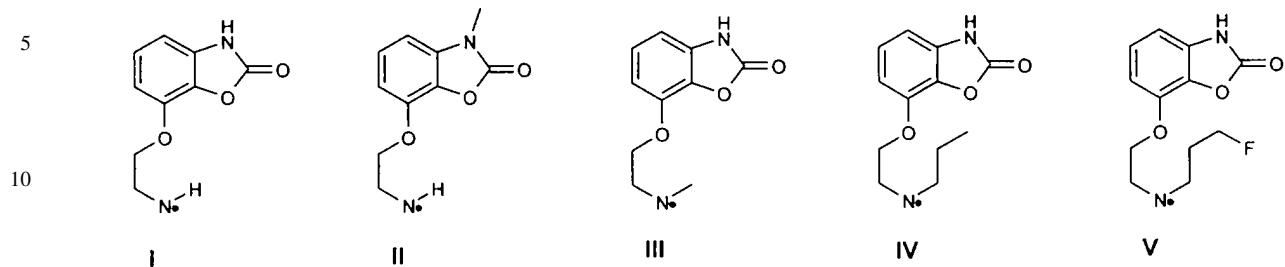
60 donde dicho grupo Ar además puede estar opcionalmente substituído con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), halógeno, ciano, trifluorometilo, OCF₃, SCF₃, OCHF₂ y nitró,

65 y donde en dichos grupos Ar que contienen un anillo de cinco miembros, el doble enlace del anillo de cinco miembros puede ser saturado,

y tautómeros, estereoisómeros y N-óxidos de los mismos, así como las sales, hidratos y solvatos farmacológicamente aceptables de dichos compuestos de fórmula (1) y sus tautómeros, estereoisómeros y N-óxidos.

ES 2 311 245 T3

2. Compuestos de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1, en los que Z se selecciona del grupo que consiste en:



15 y donde la segunda parte de la molécula, representada por los símbolos -T-Ar en la fórmula (1), se selecciona del grupo que consiste en:





55 y los tautómeros, estereoisómeros y N-óxidos de los mismos, así como las sales, hidratos y solvatos farmacológicamente aceptables de dichos compuestos de fórmula (1) y sus tautómeros, estereoisómeros y N-óxidos.

60 3. Una composición farmacéutica, que comprende, además de un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o al menos una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo una cantidad farmacológicamente activa de al menos un compuesto de una de las reivindicaciones 1-2, o una sal del mismo.

65 4. Un método para preparar una composición de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado** porque al menos un compuesto de una de las reivindicaciones 1-2, o una sal del mismo, se lleva a una forma adecuada para la administración.

ES 2 311 245 T3

5. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1-2, o una sal del mismo, para usar como un medicamento.
6. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1-2, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del Sistema Nervioso Central.
7. Uso según la reivindicación 6, **caracterizado** porque dichos trastornos son agresión, trastornos de ansiedad, autismo, vértigo, depresión, alteraciones de la cognición o memoria, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.
- 10 8. Uso según la reivindicación 6, **caracterizado** porque dicho trastorno es depresión.
9. Uso según la reivindicación 6, **caracterizado** porque dichos trastornos son esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.
- 15 10. Uso según la reivindicación 6, **caracterizado** porque dicho trastorno es la enfermedad de Parkinson.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65