



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 184**

51 Int. Cl.:
C07D 307/79 (2006.01)
C07D 307/94 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07C 43/23 (2006.01)
C07C 49/84 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02745957 .7**
96 Fecha de presentación : **11.07.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1408036**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.04.2004**

54 Título: **Procedimiento para producir un derivado de benzofurano.**

30 Prioridad: **13.07.2001 JP 2001-213665**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

73 Titular/es:
Takeda Pharmaceutical Company Limited
1-1, Doshomachi 4-chome
Chuo-ku, Osaka, JP

72 Inventor/es: **Tawada, Hiroyuki;**
Yamashita, M. y
Ono, Yujiro

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 309 184 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir un derivado de benzofurano.

5 **Campo técnico**

El presente invento se refiere a un procedimiento para producir un derivado de benzofurano, en particular, a un procedimiento para producir el compuesto que tiene, en la posición 5 de un 2,3-dihidrobenzofurano, un grupo amino o amino cíclico fusionado que puede estar opcionalmente sustituido, que es industrialmente ventajoso.

10 **Técnica fundamental**

Se ha comunicado que los derivados que tienen un anillo de 2,3-dihidrobenzofurano presentan diversas actividades farmacológicas, y se ha buscado intensamente un procedimiento industrialmente ventajoso para sintetizarlos. Los métodos para construir un anillo de 2,3-dihidrobenzofurano incluyen los métodos descritos en, por ejemplo, los documentos JP-A 5-194466, EP-A-483772, JP-A 5-140142 y WO98/08842. Muchos de los compuestos en los que se introduce un grupo amino sustituido en la posición 5 de un anillo de 2,3-dihidrobenzofurano presentan una actividad fisiológica útil y, por lo tanto, son importantes.

Para introducir un grupo amino sustituido en la posición 5 de un anillo de 2,3-dihidrobenzofurano, como se describe en el documento WO 00/34262, se conocen un método para construir el 2,3-dihidrobenzofurano usando como material de partida un derivado fenólico en el que se ha introducido previamente un grupo amino sustituido en la posición deseada, y un método para sintetizar el compuesto deseado por nitración o nitrosación de un 2,3-dihidrobenzofurano cuya posición 5 no está sustituida, seguida de una reacción de reducción. A la vista de la utilidad de los compuestos de 2,3-dihidrobenzofurano, existe la necesidad de la provisión de un procedimiento con elevado rendimiento bajo condiciones de reacción más suaves, que sea adecuado para la producción industrial de estos compuestos.

Objeto del invento

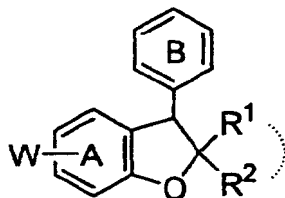
A la vista de tales circunstancias, un objeto del presente invento es proporcionar un nuevo procedimiento para producir un derivado de benzofurano que tenga un anillo de 2,3-dihidrobenzofurano, tal como, *inter alia*, un nuevo procedimiento para producir un compuesto que tiene un grupo amino sustituido o un grupo amino cíclico fusionado con un anillo de benceno y sustituido, tal como un grupo isoindolilo, en la posición 5 del anillo de 2,3-dihidrobenzofurano, que sea eficaz, sencillo y adecuado para producción industrial.

35 **Sumario del invento**

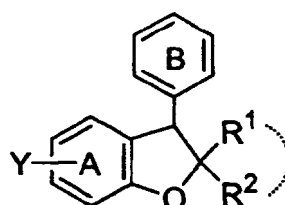
Para alcanzar el objeto anteriormente mencionado, los presentes inventores investigaron intensivamente y, como resultado, hallaron un procedimiento eficaz y sencillo para construir un anillo de 2,3-dihidrobenzofurano y, al mismo tiempo, hallaron que un anillo de 2,3-dihidrobenzofurano es selectivamente halogenado en cuanto a la posición, en particular en su posición 5, y que, además, este átomo de halógeno es fácilmente sustituido por un derivado amínico, lo que dio lugar a la compleción del presente invento.

Es decir, el presente invento proporciona:

(1) un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula:



en la que el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente más sustituido además de con el grupo representado por W y en la que los demás símbolos son como se definen más adelante, o una sal del mismo; que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



ES 2 309 184 T3

en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2 pueden ser tomados junto con el átomo de carbono adyacente para formar un anillo homocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, Y es un átomo de halógeno, el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente más sustituido además de con el grupo representado por Y, y el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula:

WH

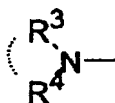
en la que W es:

(i) un grupo representado por la fórmula:



en la que el anillo C es un anillo de benceno opcionalmente sustituido y el anillo D es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno y que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, o

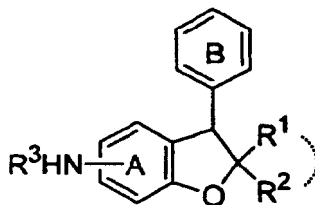
(ii) un grupo representado por la fórmula:



en la que R^3 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarbonado alifático que está sustituido con un grupo aromático opcionalmente sustituido y que puede estar opcionalmente más sustituido, o (3) un grupo acilo que contiene un grupo aromático opcionalmente sustituido; R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo acilo; o R^3 y R^4 pueden ser tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno, o una sal del mismo, y más tarde, si fuera necesario, desproteger el producto resultante;

(2) el procedimiento descrito en el punto (1) anterior, en que W está en la posición 5 de un anillo de 2,3-dihydrobenzofurano;

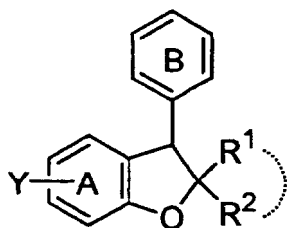
(3) el procedimiento descrito en el punto (1) anterior, que es para producir un compuesto representado por la fórmula:



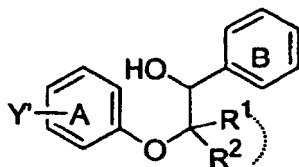
en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2 pueden ser tomados junto con el átomo de carbono adyacente para formar un anillo homocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido además de con el grupo representado por R^3HN , el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, y R^3 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarbonado alifático que está sustituido con un grupo aromático opcionalmente sustituido y que puede estar opcionalmente más sustituido, o (3) un grupo acilo que contiene un grupo aromático opcionalmente sustituido, o una sal del mismo;

ES 2 309 184 T3

(4) el procedimiento descrito en el punto (1) anterior, en el que se produce un compuesto representado por la fórmula:

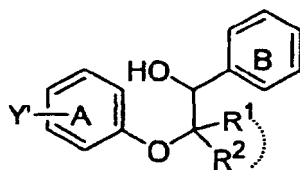


15 en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2 pueden ser tomados junto con el átomo de carbono adyacente para formar un anillo homocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, Y es un átomo de halógeno, el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente más sustituido además de con el grupo representado por Y, y el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, o una sal del mismo, al someter un compuesto representado por la fórmula:

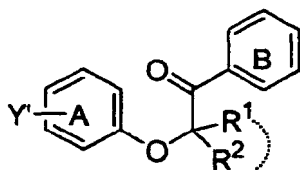


35 en la que Y' es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente más sustituido además de con el grupo representado por Y' , y en la que los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una reacción de cierre de anillo en presencia de un ácido y más adelante, cuando Y' es un átomo de hidrógeno, halogenar el producto de reacción;

(5) el procedimiento descrito en el punto (4) anterior, en el que se produce un compuesto representado por la fórmula:



50 en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2 pueden ser tomados junto con el átomo de carbono adyacente para formar un anillo homocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, Y' es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente más sustituido además de con el grupo representado por Y' , y el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, o una sal del mismo, al someter un compuesto representado por la fórmula:

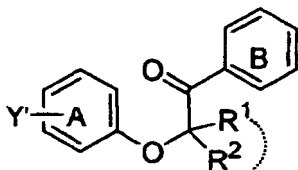


en la que cada uno de los símbolos es como se definió anteriormente, o una sal del mismo, a una reacción de reducción;

ES 2 309 184 T3

(6) el procedimiento descrito en el punto (5) anterior, en el que se produce un compuesto representado por la fórmula:

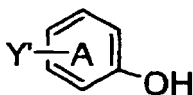
5



10

en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2 pueden ser tomados junto con el átomo de carbono adyacente para formar un anillo homocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, Y' es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente más sustituido además de con el grupo representado por Y' , y el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, o una sal del mismo, al hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:

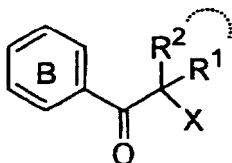
20



25

en la que cada símbolo es como se definió anteriormente, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula:

30



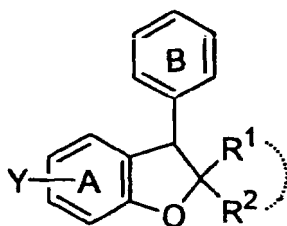
35

en la que X es un átomo de halógeno u OSO_2R en que R es un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, y en la que los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal del mismo, en presencia de una base; y

40

(7) el procedimiento descrito en el punto (1) anterior, en el que se produce un compuesto representado por la fórmula:

45



50

55

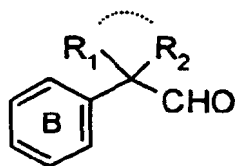
en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2 pueden ser tomados junto con el átomo de carbono adyacente para formar un anillo homocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, Y es un átomo de halógeno, el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente más sustituido además de con el grupo representado por Y, y el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, o una sal del mismo, al hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:

60

65



en la que Y' es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente más sustituido además de con el grupo representado por Y', y en la que los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula:



en la que cada símbolo es como se definió anteriormente, o una sal del mismo, en presencia de un ácido y más adelante, cuando Y' es un átomo de hidrógeno, halogenar el producto de reacción.

Mediante el procedimiento del presente invento se obtienen nuevos compuestos:

(8) 2-metil-1-(4-metilfenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)-1-propanona;

(9) 2-metil-1-(4-metilfenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)-1-propanol;

(10) 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano; y

(11) N-bencil-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina. El presente invento también proporciona estos nuevos compuestos.

Explicación detallada del invento

En las fórmulas anteriores, los ejemplos del “grupo hidrocarbonado” de un “grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” representado por R¹ o R² incluyen grupos hidrocarbonados cíclicos o lineales (por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, etc.). Entre ellos, se prefieren los grupos hidrocarbonados cíclicos o lineales que tienen de 1 a 16 átomos de carbono.

Los ejemplos del “alquilo” incluyen preferiblemente alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.).

Los ejemplos del “alqueno” incluyen preferiblemente alqueno C₂₋₆ (por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, sec-butenilo, etc.).

Los ejemplos del “alquino” incluyen preferiblemente alquino C₂₋₆ (por ejemplo, etinilo, propargilo, butinilo, 1-hexinilo, etc.).

Los ejemplos del “cicloalquilo” incluyen preferiblemente cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.).

Los ejemplos del “arilo” incluyen preferiblemente arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-antrilo, etc.).

Los ejemplos del(de los) “sustituyente(s)” para un “grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” representado por R¹ o R² incluyen (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), (2) alquilendioxilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilendioxilo, etilendioxilo, etc.), (3) nitro, (4) ciano, (5) alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, (6) alqueno C₂₋₆ opcionalmente halogenado, (7) alquino C₂₋₆ opcionalmente halogenado, (8) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente halogenado, (9) arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-antrilo, etc.), (10) alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, (11) alquiltio o mercapto C₁₋₆ opcionalmente halogenado, (12) hidroxilo, (13) amino, (14) mono-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc.), (15) mono-arilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.), (16) di-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.), (17) di-arilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, difenilamino, etc.), (18) acilo, (19) acilamino, (20) aciloxilo, (21) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, (22) grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo, 2- o 3-tienilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5- u 8-quinoleilo, 1-, 3-, 4- o 5-isoquinoleilo, 1-, 2- o 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, benzo[b]furanilo, etc), (23) sulfo, (24) ariloxilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniloxilo, naftiloxilo, etc.), y similares.

El “grupo hidrocarbonado” puede tener de 1 a 5 sustituyentes, preferiblemente de 1 a 3, tales como, por ejemplo, los anteriormente mencionados, en cualesquier posiciones sustituibles. Cuando están presentes 2 o más sustituyentes, estos pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Los ejemplos del anteriormente mencionado “alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado” incluyen alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) que puede tener

ES 2 309 184 T3

de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.). Los ejemplos específicos del mismo incluyen metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo, 6,6,6-trifluorohexilo y similares.

5 Los ejemplos del anteriormente mencionado “alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado” incluyen alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, sec-butenilo, etc.) que puede tener de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.). Los ejemplos específicos del mismo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, sec-butenilo, 3,3,3-trifluoro-1-propenilo, 4,4,4-trifluoro-1-
10 butenilo y similares.

Los ejemplos del anteriormente mencionado “alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado” incluyen alquinilo C_{2-6} (por ejemplo, etinilo, popargilo, butinilo, 1-hexinilo, etc.) que puede tener de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.). Los ejemplos específicos del mismo incluyen etinilo,
15 popargilo, butinilo, 1-hexinilo, 3,3,3-trifluoro-1-propinilo, 4,4,4-trifluoro-1-butinilo y similares.

Los ejemplos del anteriormente mencionado “cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado” incluyen cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.) que puede tener de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.). Los ejemplos específicos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4,4-diclorociclohexilo, 2,2,3,3-tetrafluorociclohexilo, 4-
20 clorociclohexilo y similares.

Los ejemplos del anteriormente mencionado “alcoxilo C_{1-6} opcionalmente halogenado” incluyen alcoxilo C_{1-6} (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, etc.) que puede tener de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.). Los ejemplos específicos del mismo incluyen metoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, etoxilo, 2,2,2-trifluoro-
25 etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, 4,4,4-trifluorobutoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo y similares.

Los ejemplos del anteriormente mencionado “alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado” incluyen alquiltio C_{1-6} (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, etc.) que puede tener de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.). Los ejemplos espe-
30 cíficos del mismo incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio y similares.

35 Los ejemplos del anteriormente mencionado “acilo” incluyen formilo, carboxilo, carbamoilo, alquil C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), cicloalquil C_{3-6} -carbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.), alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), aril C_{6-14} -carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc.), aralquil C_{7-16} -carbonilo (por ejemplo, fenilacetilo, fenilpropionilo, etc.), ariloxi C_{6-14} -carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), aralquiloxi C_{7-16} -carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, etc.), carbonilo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, nicotinoilo, isonicotinoilo, 2-tenoilo, 3-tenoilo, 2-furoilo, 3-furoilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, 1-pirrolidinil-carbonilo, etc.), mono-alquil C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), di-alquil C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.), aril C_{6-14} -carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.), tiocarbamoilo, carbamoilo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, 2-piridilcarbamoilo, 3-piridilcarbamoilo, 4-piridilcarbamoilo, 2-tienilcarbamoilo, 3-tienilcarbamoilo, etc.), alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), arilsulfonilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), arilsulfonilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.) y similares.
50

Los ejemplos del anteriormente mencionado “acilamino” incluyen formilamino, alquil C_{1-6} -carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.), aril C_{6-14} -carbonilamino (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino, etc.), alcoxi C_{1-6} -carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, etc.), alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), arilsulfonilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.) y similares.
55

Los ejemplos del anteriormente mencionado “aciloxilo” incluyen, alquil C_{1-6} -carboniloxilo (por ejemplo, acetoxilo, propioniloxilo, etc.), aril C_{6-14} -carboniloxilo (por ejemplo, benzoiloxilo, naftilcarboniloxilo, etc.), alcoxi C_{1-6} -carboniloxilo (por ejemplo, metoxicarboniloxilo, etoxicarboniloxilo, propoxicarboniloxilo, butoxicarboniloxilo, etc.), mono-alquil C_{1-6} -carbamoiloxilo (por ejemplo, metilcarbamoiloxilo, etilcarbamoiloxilo, etc.), di-alquil C_{1-6} -carbamoiloxilo (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxilo, dietilcarbamoiloxilo, etc.), aril C_{6-14} -carbamoiloxilo (por ejemplo, fenilcarbamoiloxilo, naftilcarbamoiloxilo, etc.), nicotinoiloxilo y similares.
60

65 Los ejemplos del “amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros” del anteriormente mencionado “amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido” incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazin-1-ilo, piperidino, pirrolidin-1-ilo y similares. Los ejemplos del(de los) “sustituyente(s)” para el “amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido” incluyen de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo,

ES 2 309 184 T3

etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.), arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-antrilo, etc.), grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros (por ejemplo, 2- o 3-tienilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5- u 8-quinoleilo, 1-, 3-, 4- o 5-isoquinoleilo, 1-, 2- o 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, benzo[b]furanilo, etc) y similares.

Los ejemplos del “grupo heterocíclico” de “un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” representado por R^1 o R^2 incluyen grupos heterocíclicos de 5 a 14 miembros (grupos heterocíclicos aromáticos, y grupos heterocíclicos no aromáticos saturados o insaturados) que contienen, además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Los ejemplos del “grupo heterocíclico aromático” incluyen grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros, preferiblemente de 5 a 10 miembros, que contienen, además de los átomos de carbono, 1 o más (por ejemplo, de 1 a 4) heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen grupos monovalentes formados al separar un átomo de hidrógeno opcional de anillos heterocíclicos aromáticos tales como tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, benzoimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatiina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, 4H-quinolizina, isoquinoleína, quinoleína, ftarazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, carbazol, β -carbolina, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazol, isoxazol, furazano, fenoxazina y similares, o de anillos formados al fusionar los anillos anteriores (preferiblemente anillos monocíclicos) con 1 o varios (preferiblemente 1 ó 2) anillos aromáticos (por ejemplo, un anillo de benceno, etc.).

Los ejemplos preferidos del “grupo heterocíclico aromático” incluyen grupos heterocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros que pueden estar fusionados con un anillo de benceno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5- u 8-quinoleilo, 1-, 3-, 4- o 5-isoquinoleilo, 1-, 2- o 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, benzo[b]furanilo, 2- o 3-tienilo y similares. Los ejemplos más preferibles incluyen 2- o 3-tienilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-quinoleilo, 1-isoquinoleilo, 1- ó 2-indolilo, 2-benzotiazolilo y similares.

Los ejemplos del “grupo heterocíclico no aromático” incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos (grupos heterocíclicos alifáticos) saturados o insaturados (preferiblemente saturados) de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 ó 6 miembros), tales como oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo y similares.

Como “sustituyente(s)” para “un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” representado por R^1 o R^2 , se puede utilizar el mismo número de los mismos sustituyentes que los anteriormente mencionados “sustituyentes” para “un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” representado por R^1 o R^2 .

Los ejemplos del “anillo homocíclico de 3 a 8 miembros” de “un anillo homocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido” formado por R^1 y R^2 incluyen cicloalcanos C_{3-8} tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y similares.

Los ejemplos del “anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros” de “un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido” formado por R^1 y R^2 incluyen anillos heterocíclicos de 3 a 8 miembros que contienen, además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, tales como aziridina, azetidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piperidina, pirrolidina, hexametilénimina, heptametilénimina, hexahidropirimidina y similares.

Como “sustituyente(s)” para “un anillo homocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido” formado por R^1 y R^2 , se puede usar el mismo número de los mismos sustituyentes que los anteriormente mencionados “sustituyentes” para “un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” representado por R^1 o R^2 .

En las fórmulas anteriores, Y representa un átomo de halógeno e Y' representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos del átomo de halógeno representado por Y e Y' incluyen flúor, cloro, bromo, yodo y similares.

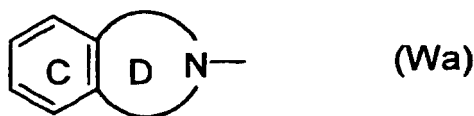
En las fórmulas anteriores, el anillo A representa un anillo de benceno que puede estar opcionalmente más sustituido además de con los sustituyentes (es decir, Y, Y', W y R^3HN-) representados por las fórmulas. El anillo de benceno puede tener, como “sustituyente” adicional, de 1 a 3 (preferiblemente 2 ó 3) de los mismos sustituyentes que los anteriormente mencionados “sustituyentes” para “un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” representado por R^1 o R^2 , en posiciones sustituibles. Cuando el número de los sustituyentes adicionales es 2 o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

El anillo B representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido. El anillo de benceno puede tener, como sustituyente, de 1 a 3 de los mismos sustituyentes que los anteriormente mencionados “sustituyentes” para “un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” representado por R^1 o R^2 , en posiciones sustituibles. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

ES 2 309 184 T3

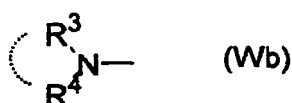
En las fórmulas anteriores, W representa:

(i) un grupo representado por la fórmula:



10 en la que el anillo C es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, y el anillo D es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno y que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, o

15 (ii) un grupo representado por la fórmula:



25 en la que R³ es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarbonado alifático que está sustituido con un grupo aromático opcionalmente sustituido y que puede estar opcionalmente más sustituido, o (3) un grupo acilo que contiene un grupo aromático opcionalmente sustituido; R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo acilo, o R³ y R⁴ pueden ser tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

30 En la fórmula (Wa), “un anillo de benceno opcionalmente sustituido” representado por el anillo C puede tener, como “sustituyente(s)”, de 1 a 4 (preferiblemente 1 ó 2) de los mismos sustituyentes que los anteriormente mencionados “sustituyentes” para “un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” representado por R¹ o R², en posiciones sustituibles. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

35 Los ejemplos de “un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno” representado por el anillo D incluyen anillos heterocíclicos de 5 a 7 miembros que contienen nitrógeno, tales como pirrol (por ejemplo, 1H-pirrol, etc.), dihidropirrol (por ejemplo, 2,5-dihidro-1H-pirrol, etc.), dihidropiridina (por ejemplo, 1,2-dihidropiridina, etc.), tetrahidropiridina (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidropiridina, etc.), azepina (por ejemplo, 1H-azepina, etc.), dihidroazepina (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-azepina, 2,5-dihidro-1H-azepina, 2,7-dihidro-1H-azepina, etc.), tetrahidroazepina (por ejemplo, 2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina, etc.) y similares.

40 Los ejemplos del “halógeno” que como “sustituyente(s)” puede tener el anillo D incluyen flúor, cloro, bromo, yodo y similares.

45 Los ejemplos de “un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” que como “sustituyente(s)” puede tener el anillo D incluyen los mismos grupos que el anteriormente mencionado “grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” representado por R¹ o R².

50 El anillo D puede tener de 1 a 3 de los anteriormente mencionados sustituyentes en posiciones sustituibles. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

55 En la fórmula (Wb), los ejemplos del “grupo aromático” de “un grupo aromático opcionalmente sustituido” como sustituyente de “un grupo hidrocarbonado alifático que está sustituido con un grupo aromático opcionalmente sustituido y que puede estar opcionalmente más sustituido” representado por R³ incluyen un grupo hidrocarbonado aromático, un grupo heterocíclico aromático y similares.

60 Los ejemplos del “grupo hidrocarbonado aromático” incluyen grupos hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o policíclicos fusionados (di- o tri-cíclicos) que tienen de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un arilo C₆₋₁₄ tal como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, antrilo y similares, preferiblemente un arilo C₆₋₁₀ tal como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares.

65 Los ejemplos del “grupo heterocíclico aromático” incluyen grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros, preferiblemente de 5 a 10 miembros, que contienen, además de los átomos de carbono, 1 o más (por ejemplo, de 1 a 4) heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen grupos monovalentes formados al separar un átomo de hidrógeno opcional de anillos heterocíclicos aromáticos tales como tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, benzoimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatiina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, 4H-quinolizina, isoquinoleína, quinoleína, ftara-

ES 2 309 184 T3

zina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, carbazol, β -carbolina, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazol, isoxazol, furazano, fenoxazina y similares, o anillos formados al fusionar los anillos anteriores (preferiblemente anillos monocíclicos) con 1 o varios (preferiblemente 1 ó 2) anillos aromáticos (por ejemplo, un anillo de benceno, etc.).

Los ejemplos preferidos del “grupo heterocíclico aromático” incluyen grupos heterocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros que pueden estar opcionalmente fusionados con un anillo de benceno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5- u 8-quinoleilo, 1-, 3-, 4- o 5-isoquinoleilo, 1-, 2- o 3-indolinilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tuenilo, benzo[b]furanilo, 2- o 3-tienilo y similares. Son más preferidos: 2- o 3-tienilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-quinoleilo, 1-isoquinoleilo, 1- o 2-indolilo, 2-benzotiazolilo y similares.

Como “sustituyente(s)” para el “grupo aromático opcionalmente sustituido”, se puede utilizar el mismo número de los mismos sustituyentes que los anteriormente mencionados “sustituyentes” para “un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” representado por R^1 o R^2 .

Los ejemplos del “grupo hidrocarbonado alifático” de “un grupo hidrocarbonado alifático que está sustituido con un grupo aromático opcionalmente sustituido y que puede estar opcionalmente más sustituido” representado por R^3 incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y similares. Entre ellos, se prefieren alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} y similares.

Los ejemplos preferidos del “alquilo” incluyen alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) y similares.

Los ejemplos preferidos del “alquenilo” incluyen alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, sec-butenilo, etc.) y similares.

Los ejemplos preferidos del “alquinilo” incluyen alquinilo C_{2-6} (por ejemplo, etinilo, propargilo, butinilo, 1-hexinilo, etc.) y similares.

Los ejemplos preferidos del “cicloalquilo” incluyen cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo, etc.) y similares.

Entre ellos, se prefiere el alquilo C_{1-6} .

El “grupo hidrocarbonado alifático” tiene al menos un “grupo aromático opcionalmente sustituido” en una posición sustituible. El “grupo hidrocarbonado alifático” puede tener además de 1 a 2 “grupos aromáticos opcionalmente sustituidos”. Cuando el número de los sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

En cuanto a “el(los) sustituyente(s)” que puede tener adicionalmente el “grupo hidrocarbonado alifático”, se puede utilizar el mismo número de los mismos sustituyentes que los anteriormente mencionados “sustituyentes” para “un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” representado por R^1 o R^2 .

En cuanto al “grupo acilo” de “un grupo acilo que contiene un grupo aromático opcionalmente sustituido” representado por R^3 , se puede utilizar el mismo grupo que el anteriormente mencionado “grupo acilo” como “sustituyente (s)” para “un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” representado por R^1 o R^2 .

En cuanto al “grupo aromático opcionalmente sustituido” de “un grupo acilo que contiene un grupo aromático opcionalmente sustituido” representado por R^3 , se puede utilizar el mismo grupo que el anteriormente mencionado “grupo aromático opcionalmente sustituido” de “un grupo hidrocarbonado alifático que está sustituido con un grupo aromático opcionalmente sustituido y que puede estar opcionalmente más sustituido” representado por R^3 .

Los ejemplos específicos preferidos de “un grupo acilo que contiene un grupo aromático opcionalmente sustituido” representado por R^3 incluyen aril C_{6-14} -carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc.), aralquil C_{7-16} -carbonilo (por ejemplo, fenilacetilo, fenilpropionilo, etc.), ariloxi C_{6-14} -carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), aralquiloxi C_{7-16} -carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, etc.), carbonilo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, nicotinoilo, isonicotinoilo, 2-tenoilo, 3-tenoilo, 2-furoilo, 3-furoilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, etc.), aril C_{6-14} -carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.), carbamoilo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, 2-piridilcarbamoilo, 3-piridilcarbamoilo, 4-piridilcarbamoilo, 2-tienilcarbamoilo, 3-tienilcarbamoilo, etc.), arilsulfonilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), arilsulfonilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.) y similares.

Como “un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” representado por R^4 , se puede utilizar el mismo grupo que el anteriormente mencionado “grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” representado por R^1 o R^2 . Como “un grupo acilo” representado por R^4 , se puede utilizar el mismo grupo que el anteriormente mencionado “grupo acilo” como “sustituyente(s)” para “un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” representado por R^1 o R^2 .

ES 2 309 184 T3

Los ejemplos del "anillo de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno" de "un anillo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno", formado por R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno adyacente, incluyen anillos de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno tales como azetidina, morfolina, pirrolidina, hexametenimina, heptametenimina, hexahidropirimidina, pirrol (por ejemplo, 1H-pirrol, etc.), dihidropirrol (por ejemplo, 2,5-dihidro-1H-pirrol, etc.), dihidropiridina (por ejemplo, 1,2-dihidropiridina, etc.), piperidina, piperazina, azepina (por ejemplo, 1H-azepina, etc.), dihidroazepina (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-azepina, 2,5-dihidro-1H-azepina, 2,7-dihidro-1H-azepina, etc.), tetrahydroazepina (por ejemplo, 2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepina, 2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepina, etc.), pentahydroazepina, 1,4-diazepano y similares.

Como "sustituyente(s)" para "un anillo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno", formado por R³ y R⁴, se puede utilizar el mismo número de los mismos grupos que los anteriormente mencionados "sustituyentes" para "un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" representado por R¹ o R².

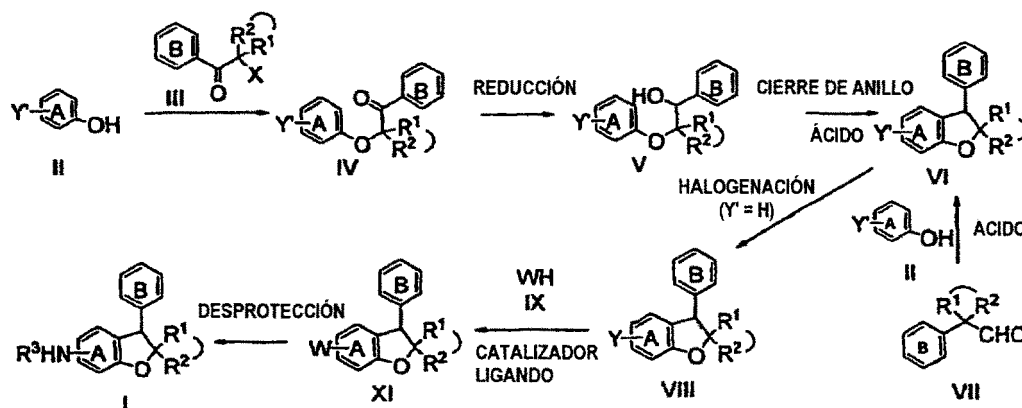
X representa un átomo de halógeno u OSO₂R en que R es un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido. Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo, yodo y similares. Los ejemplos del grupo alquilo C₁₋₆ representado por R incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares. Los ejemplos del "grupo arilo C₆₋₁₄" de "un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido" representado por R incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-antrilo y similares. Como "sustituyente(s)" del mismo, se puede utilizar el mismo número de los mismos grupos que los anteriormente mencionados "sustituyentes" para "un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" representado por R¹ o R².

La sal de los compuestos representados por las fórmulas anteriores puede ser, p. ej., una sal metálica, una sal de amonio o una sal con una base orgánica cuando los compuestos tienen un grupo ácido tal como -COOH; o una sal con un ácido inorgánico, un ácido orgánico, un aminoácido básico o ácido, o similares, así como una sal interna, cuando los compuestos tienen un grupo básico tal como -NH₂. Los ejemplos preferidos de la sal metálica incluyen sales de metales alcalinos, tales como una sal de sodio, una sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos, tales como una sal de calcio, una sal de magnesio, una sal de bario y similares; una sal de aluminio, y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con una base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con un ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con un ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con un aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

Entre ellas, son preferibles las sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, cuando los compuestos tienen un grupo funcional ácido, los ejemplos de las mismas incluyen sales inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etc.), así como sales amónicas y similares. Cuando los compuestos tienen un grupo funcional básico, los ejemplos de las mismas incluyen sales inorgánicas tales como hidrocloreuro, sulfato, fosfato, hidrobromuro y similares, y sales orgánicas tales como acetato, maleato, fumarato, succinato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, citrato, tartrato y similares.

El procedimiento del presente invento se muestra mediante el siguiente Esquema 1 de Reacción.

Esquema 1 de Reacción



ES 2 309 184 T3

De acuerdo con el Esquema 1 de Reacción, en primer lugar, se prepara el Compuesto (IV) al hacer reaccionar el Compuesto (II) con el Compuesto (III) en presencia de una base. La reacción se lleva normalmente a cabo en un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente con tal de que la reacción no resulte inhibida. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propranol, isopropanol, butanol, terc-butanol, metoxietanol, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, etc.), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, nitrobenzoceno, etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, terc-butilmetiléter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, etc.), ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, propionato de etilo, etc.), dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida y similares. Estos disolventes pueden ser utilizados al mezclar dos o más de ellos en una relación conveniente.

Los ejemplos de la base incluyen aminas terciarias {por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N-etildisopropilamina, N-metilmorfolina, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno, etc.)}, aminas aromáticas (por ejemplo, piridina, picolina, quinoleína, N,N-dimetilanilina, etc.), carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato cálcico, etc.), hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido cálcico, etc.) y similares.

Las cantidades del Compuesto (III) y de la base que se van a utilizar son de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, para 1 equivalente de Compuesto (II).

La temperatura de reacción es normalmente de -20 a 150°C, preferiblemente de -10 a 100°C. El tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

A continuación, el Compuesto (IV) es sometido a una reacción de reducción para preparar el Compuesto (V).

Los ejemplos del agente reductor utilizado en la reacción de reducción incluyen hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de tributilestano, trietilsilano, etc.), compuestos complejos de metal e hidrógeno [por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, cianoborohidruro de sodio, etc.], diborano y similares.

La reacción de reducción es llevada normalmente a cabo en un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente con tal de que la reacción no resulte inhibida. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propranol, isopropanol, butanol, terc-butanol, metoxietanol, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, etc.), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, terc-butilmetiléter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida y similares. Estos disolventes pueden ser utilizados al mezclar dos o más de ellos en una relación conveniente.

La cantidad del agente reductor que se va a usar es de 0,5 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, para 1 equivalente de Compuesto (IV).

La temperatura de reacción es normalmente de -50 a 150°C, preferiblemente de -10 a 100°C.

El tiempo de reacción es normalmente de 15 minutos a 24 horas, preferiblemente de 0,5 horas a 15 horas.

La reacción de reducción también se puede conseguir por hidrogenación (reducción catalítica) usando un catalizador. Los ejemplos del catalizador utilizado en la reducción catalítica incluyen níquel Raney, óxido de platino, negro de platino, carbono-platino, cloruro de paladio, negro de paladio, carbono-paladio y similares.

La cantidad del catalizador que se va a utilizar es de 0,01 a 200%, preferiblemente de 0,05 a 100%, con respecto al peso del Compuesto (IV).

La hidrogenación es llevada normalmente a cabo bajo una presión que va de la presión normal a 20 MPa, preferiblemente de la presión normal a 10 MPa.

La reacción de hidrogenación es llevada normalmente a cabo en un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente con tal de que la reacción no resulte inhibida. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propranol, isopropanol, butanol, terc-butanol, metoxietanol, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, etc.), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, terc-butilmetiléter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares. Estos disolventes pueden ser utilizados al mezclar dos o más de ellos en una relación conveniente.

La temperatura de reacción es normalmente de 0 a 150°C, preferiblemente de 10 a 100°C.

ES 2 309 184 T3

El tiempo de reacción es normalmente de 15 minutos a 24 horas, preferiblemente de 0,5 horas a 15 horas.

A continuación, el Compuesto (V) es sometido a una reacción de cierre de anillo en presencia de un ácido para preparar el Compuesto (VI). Los ejemplos del ácido utilizado en la reacción de cierre de anillo incluyen ácidos minerales (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.), ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido metanosulfónico, ácido triclorometanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, etc.), ácidos de Lewis (por ejemplo, cloruro de aluminio, cloruro de cinc, cloruro de estaño, cloruro de hierro, cloruro de titanio, trifluoruro de boro, tribromuro de boro, etc.), resinas ácidas fuertes (por ejemplo, Dowex 50, Amberlite IR 120, etc.), ácido polifosfórico, ester de ácido polifosfórico y similares.

La reacción de cierre de anillo se lleva normalmente a cabo en un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente con tal de que la reacción no resulte inhibida. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, terc-butanol, metoxietanol, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, etc.), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, nitrobenceno, etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, terc-butil-metil-éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, etc.), ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, propionato de etilo, etc.), dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida y similares. Estos disolventes pueden ser utilizados al mezclar dos o más de ellos en una relación conveniente. Como disolvente, también se puede utilizar un ácido usado.

La cantidad del ácido que se va a usar es de 0,1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, para 1 equivalente de Compuesto (V).

La temperatura de reacción es normalmente de -50 a 150°C, preferiblemente de -30 a 100°C.

El tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 15 horas.

El Compuesto (VI) puede ser también preparado mediante una reacción del Compuesto (II) con el Compuesto (VII). A la reacción del Compuesto (II) con el Compuesto (VII) se pueden aplicar las condiciones para la preparación del Compuesto (VI) por cierre de anillo del Compuesto (V), sin cambio alguno.

El Compuesto (VI) en que Y' es un átomo de halógeno corresponde al Compuesto (VIII) y puede ser hecho reaccionar directamente con (IX). El Compuesto (VI) en que Y' es un átomo de hidrógeno es halogenado para preparar el Compuesto (VIII).

Los ejemplos del halógeno usado en la halogenación incluyen cloro, bromo y yodo. También se pueden utilizar la imida N-clorosuccínica (NCS), la imida N-bromosuccínica (NBS), amidas halogenadas, tal como la amida N-bromoacética, cloruro de sulfurilo y similares en la halogenación.

La reacción de halogenación se lleva normalmente a cabo en un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente con tal de que la reacción no resulte inhibida. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, terc-butanol, metoxietanol, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, etc.), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, nitrobenceno, etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, terc-butil-metil-éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, etc.), ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, propionato de etilo, etc.), dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida y similares. Estos disolventes pueden ser utilizados al mezclar dos o más de ellos en una relación conveniente.

También se puede usar un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico, como disolvente.

Opcionalmente, la reacción de halogenación puede ser también llevada a cabo en presencia de una base como agente desacidificante. Los ejemplos de dicha base incluyen aminas terciarias {por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N-etildisopropilamina, N-metilmorfolina, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno), etc.}, aminas aromáticas (por ejemplo, piridina, picolina, quinoleína, N,N-dimetilani-lina, etc.), carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato cálcico, etc.), hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido cálcico, etc.), sales de ácidos orgánicos y metales alcalinos (por ejemplo, formiato sódico, formiato potásico, acetato sódico, acetato potásico, propionato sódico, propionato potásico, etc.) y similares.

Las cantidades del reactivo halogenante y de la base que se van a utilizar son de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, para 1 equivalente de Compuesto (VI).

La temperatura de reacción es normalmente de -20 a 150°C, preferiblemente de 0 a 100°C.

ES 2 309 184 T3

El tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 15 horas.

5 A continuación, se prepara el Compuesto (XI) al hacer reaccionar el Compuesto (VIII) con el Compuesto (IX) en presencia de un catalizador y, opcionalmente, un ligando. La reacción puede ser llevada a cabo mediante el método siguiente o de acuerdo con el método descrito en, por ejemplo, Chemistry Letters, 1983, páginas 927-928.

10 Los ejemplos del catalizador usado en la reacción incluyen compuestos de metales de transición [por ejemplo, tris(dibencilideno)dipaladio, bis(dibencilideno)paladio, acetato de paladio, carbono-paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, bis(acetilacetona)níquel, diclorobis(trifenilfosfina)níquel, bis(1,5-ciclooctadieno)níquel, bis(1,10-fenantrolina)níquel y diclorobis(1,10-fenantrolina)], níquel Raney y similares.

15 Los ejemplos del ligando incluyen trimetilfosfina, trietilfosfina, tripropilfosfina, triisopropilfosfina, tributilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina, triciclohexilfosfina, fosfito de trimetilo, fosfito de trietilo, fosfito de tripropilo, fosfito de triisopropilo, fosfito de tributilo, fosfito de triciclohexilo, trifenilfosfina, tri(*o*-tolil)fosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-dinaftilo (referido en adelante como BINAP), 1,2-bis(dimetilfosfino)etano, 1,2-bis(dietilfosfino)-etano, 1,2-bis(dibutilfosfino)etano, 1,2-bis(dipropilfosfino)etano, 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano, 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano, 1,3-bis(diciclohexilfosfino)-propano, 1,3-bis(diisopropilfosfino)propano, 1,4-bis(diisopropilfosfino)butano, 2,4-bis(diciclohexilfosfino)pentano, 2-(*N,N*-dimetilamino)-2'-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2,2'-bis(diciclohexilfosfino)-1,1'-binaftilo y similares. Entre ellos, en particular, se usan ventajosamente BINAP, tri-*tert*-butilfosfina y similares.

20 La reacción se lleva normalmente a cabo en un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente con tal de que la reacción no resulte inhibida. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, *tert*-butanol, metoxietanol, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, etc.), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, nitrobenzoceno, etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, *tert*-butil-metil-éter, tetrahydrofurano, dioxano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, etc.), ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, propionato de etilo, etc.), dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida y similares. Estos disolventes pueden ser utilizados al mezclar dos o más de ellos en una relación conveniente.

25 La cantidad del Compuesto (IX) que se va a utilizar es de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, para 1 equivalente de Compuesto (VIII).

35 La cantidad del catalizador que se va a utilizar es de 0,01 a 10% en moles, preferiblemente de 0,1 a 5% en moles, para 1 mol de Compuesto (VIII).

40 La cantidad del ligando que se va a utilizar es de 0,01 a 20% en moles, preferiblemente de 0,1 a 10% en moles, para 1 mol de Compuesto (VIII).

La temperatura de reacción es de -20 a 150°C, preferiblemente de 0 a 100°C.

El tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 15 horas.

45 Luego, si *W* es *W_b* en el Compuesto (XI), el Compuesto (XI), si es necesario, es sometido a una desprotección (eliminación de R^3 y/o R^4 que no sean un átomo de hidrógeno) para preparar el Compuesto (I).

50 Esta desprotección de un grupo amino es llevada a cabo mediante un método *per se* conocido o un método similar. La desprotección varía dependiendo del tipo del grupo protector (R^3 y/o R^4) para un grupo amino. Por ejemplo, se consigue la desprotección mediante hidrólisis con ácido o álcali cuando el grupo protector es un grupo acilo, o mediante hidrogenolisis cuando el grupo protector es un grupo bencilo sustituido. El disolvente utilizado en la reacción de hidrólisis puede ser cualquier disolvente con tal de que la reacción no resulte inhibida. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, *tert*-butanol, metoxietanol, etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, *tert*-butil-metil-éter, tetrahydrofurano, dioxano, etc.), dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida y similares. Estos disolventes pueden ser utilizados al mezclar dos o más de ellos en una relación conveniente.

60 Las cantidades del ácido y el álcali que se van a utilizar son de 1 a 500 equivalentes, preferiblemente de 1 a 300 equivalentes, para 1 mol de Compuesto (XI).

La temperatura de reacción es normalmente de -20 a 150°C, preferiblemente de 0 a 100°C.

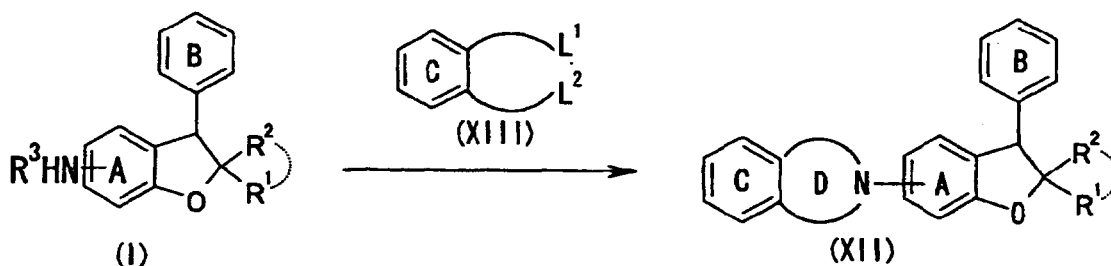
El tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 15 horas.

65 Cuando se lleva la hidrogenolisis a cabo, se pueden aplicar las condiciones (disolvente de reacción, temperatura de reacción, tiempo de reacción, catalizador, etc.) de la reducción catalítica usada para preparar el Compuesto (V), sin cambio alguno, a la hidrogenolisis.

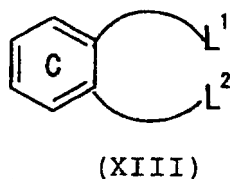
En el procedimiento del presente invento, los productos obtenidos en las respectivas operaciones pueden ser usados como una disolución de reacción o como un producto crudo en la siguiente reacción. Alternativamente, los productos pueden ser aislados de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional y pueden ser fácilmente purificados mediante un medio de separación convencional (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.).

Además, el Compuesto (II), el Compuesto (III) y el Compuesto (VII) utilizados como material de partida son conocidos o pueden ser preparados mediante un método *per se* conocido o mediante los métodos mostrados en los Ejemplos descritos más adelante. Por ejemplo, el Compuesto (VII) puede ser preparado mediante el método descrito en Helv. Chim. Acta 54: 968 (1971; H. Kuertzel *et al.*).

El Compuesto (XII) puede ser preparado a partir del Compuesto (I) resultante, de acuerdo con el siguiente Esquema 2 de Reacción.



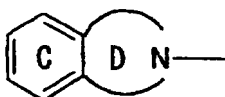
Es decir, el Compuesto (XII) puede ser preparado al hacer reaccionar el Compuesto (Ia), que es el Compuesto (I) en que R³ es hidrógeno, con el Compuesto (XIII) representado por la fórmula:



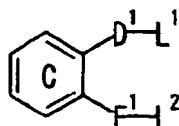
en la que L¹ y L² son grupos lábiles y el anillo C es como se definió anteriormente, opcionalmente en presencia de una base.

Los ejemplos de "grupos lábiles" representados por L¹ y L² incluyen hidroxilo, átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), alquilsulfoniloxilo C₁₋₅ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metanosulfoniloxilo, etanosulfoniloxilo, triclorometanosulfoniloxilo, etc.), arilsulfoniloxilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido y similares. Los ejemplos del "arilsulfoniloxilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido" incluyen arilsulfoniloxilo C₆₋₁₀ (por ejemplo, fenilsulfoniloxilo, naftilsulfoniloxilo, etc.) que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.), alcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, etc.) y nitro. Los ejemplos específicos del mismo incluyen bencenosulfoniloxilo, m-nitrobencenosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo y similares.

El Compuesto (XIII) es un compuesto que es capaz de formar, junto con el grupo sustituyente amínico del anillo A del Compuesto (I), un grupo representado por la fórmula:



en la que cada símbolo es como se definió anteriormente. Por ejemplo, como Compuesto (XIII), se utiliza un compuesto representado por la fórmula:



ES 2 309 184 T3

5 en la que D^1 es un grupo representado por la fórmula $-(CH_2)d^1-$ (d^1 es un número entero de 0 a 3) que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, E^1 es un grupo representado por la fórmula $-(CH_2)e^1-$ (e^1 es un número entero de 0 a 3) que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, la suma de d^1 y e^1 es un número entero de 2 a 4, y L^1 y L^2 son como se definieron anteriormente.

10 En cuanto al halógeno y al grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, se pueden utilizar el mismo halógeno y el mismo grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido que los anteriormente mencionados halógeno y grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido ejemplificados como sustituyentes para un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno, representado por el anillo D.

La cantidad del Compuesto (XIII) que se va a utilizar es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 moles, para 1 mol de Compuesto (I).

15 Los ejemplos de la “base” incluyen sales básicas tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato cálcico, hidrogenocarbonato sódico y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metales alcalinos tales como hidruro sódico, hidruro potásico y similares, amiduros metálicos tales como amiduro sódico, diisopropilamiduro de litio, hexametildisilazano de litio y similares, alcóxidos metálicos tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-
20 butóxido potásico y similares, y similares.

25 La cantidad de la base que se va a utilizar es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 5,0 moles, para 1 mol de Compuesto (I). También se puede preparar el Compuesto (II) mediante la reacción en presencia de, opcionalmente, una sal de amonio cuaternario junto con una base.

Los ejemplos de la “sal de amonio cuaternario” incluyen yoduro de tetrabutilamonio y similares.

30 La cantidad de la sal de amonio cuaternario es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 moles, para 1 mol de Compuesto (I).

35 La reacción es llevada ventajosamente a cabo en un disolvente inerte con respecto a la reacción. Dicho disolvente no está particularmente limitado con tal de que tenga lugar la reacción. Los ejemplos preferidos del disolvente incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acet-
40 nitrilo, propionitrilo y similares, y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares, y disolventes mixtos de los mismos.

45 El tiempo de reacción es normalmente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas. La temperatura de reacción es normalmente de aproximadamente -20 a aproximadamente 200°C, preferiblemente de aproximadamente 0 a aproximadamente 150°C.

En lugar de la reacción anteriormente mencionada, se puede utilizar la reacción de Mitsunobu (Synthesis, 1981, páginas 1-27).

50 En la reacción de Mitsunobu, el Compuesto (I) y el Compuesto (XIII) en que L^1 y L^2 son OH son hechos reaccionar en presencia de azodicarboxilatos (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo, etc.) y fosfinas (por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina, etc.).

55 La cantidad del Compuesto (XIIIa) en que L^1 y L^2 son OH que se va a utilizar es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 moles, para 1 mol de Compuesto (I).

60 Las cantidades de los “azodicarboxilatos” y “fosfinas” que se van a utilizar son de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 moles, para 1 mol de Compuesto (I).

65 La reacción es llevada ventajosamente a cabo en un disolvente inerte con respecto a la reacción. Dicho disolvente no está particularmente limitado con tal de que tenga lugar la reacción. Los ejemplos preferidos del disolvente incluyen éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos tales como acet-
nitrilo, propionitrilo y similares, y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares, y disolventes mixtos de los mismos.

ES 2 309 184 T3

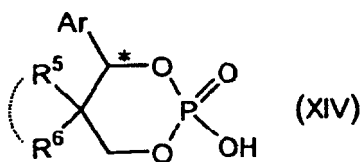
El tiempo de reacción es normalmente de aproximadamente 5 minutos a 48 horas, preferiblemente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas. La temperatura de reacción es normalmente de aproximadamente -20 a aproximadamente 200°C, preferiblemente de aproximadamente 0 a aproximadamente 100°C.

El procedimiento del presente invento es adecuado para introducir un grupo representado por W en la posición 5 de un anillo de 2,3-dihidrobencofurano, dependiendo de los sustituyentes presentes en el anillo A y el anillo C. Además, el anteriormente mencionado procedimiento del Esquema 2 de Reacción es adecuado para preparar un Compuesto (XII) ópticamente activo a partir de un Compuesto (I) ópticamente activo como material de partida, ya que la resolución óptica del Compuesto (I) es sencilla.

Por ejemplo, se puede preparar una forma ópticamente activa del Compuesto (Ia), que es el Compuesto (I) en que R³ es hidrógeno, o de una sal del mismo mediante resolución óptica al derivatizar el Compuesto (Ia) con un compuesto ácido ópticamente activo hasta una sal.

La resolución óptica de una mezcla (Ia) de isómeros ópticos de un derivado de 2,3-dihidrobencofurano utilizando un compuesto ácido ópticamente activo puede ser llevada a cabo, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos siguientes.

En primer lugar, en un disolvente adecuado, se forman sales diastereómeras al hacer reaccionar el Compuesto (Ia) con un compuesto ácido ópticamente activo, un reactivo de resolución ácido. Los ejemplos del compuesto ácido ópticamente activo incluyen derivados ópticamente activos del ácido tartárico, tal como un derivado ópticamente activo del ácido O,O'-di-aciltartárico, derivados ópticamente activos de aminoácidos, tal como un N-acilaminoácido ópticamente activo, y derivados ópticamente activos del ácido fosfórico representados por la fórmula:



en la que Ar es un grupo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido, cada uno de R⁵ y R⁶ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno o un grupo nitro, o R⁵ y R⁶ pueden ser tomados conjuntamente para que representen un grupo alquileo opcionalmente sustituido o un metilendioxilo opcionalmente sustituido, y el símbolo * representa la posición de un carbono asimétrico.

Los ejemplos preferidos del grupo acilo de un derivado del ácido O,O'-di-aciltartárico incluyen grupos alcanilo (C₁₋₆) inferiores tales como acetilo, propionilo, butirilo, valerilo y similares, y grupos aroilo tales como benzoilo, p-clorobenzoilo, naftoilo y similares. Muy preferiblemente, el ácido O,O'-di-aciltartárico es el ácido O,O'-di-(p-toluilo) tartárico.

Los ejemplos preferidos del grupo N-acilo del derivado de N-acilaminoácido incluyen grupos alcanilo (C₁₋₆) inferiores tales como acetilo, propionilo, butirilo, valerilo y similares, y grupos aroilo tales como benzoilo, p-clorobenzoilo, naftoilo y similares. Los ejemplos del aminoácido incluyen α -fenilglicocola. Muy preferiblemente, el derivado de N-acilaminoácido es N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicocola.

Se puede obtener fácilmente un derivado ópticamente activo del ácido fosfórico, representado por la fórmula (XIV), de acuerdo con los métodos descritos en el documento JP-A 61-103886, J. Org. Chem. 50: 4508 (1985) y similares, o se pueden obtener fácilmente ciertos compuestos en forma de productos comercialmente asequibles. Los ejemplos específicos del mismo incluyen 2-óxido de 2-hidroxi-5,5-dimetil-4-fenil-1,3,2-dioxafosforinano, 2-óxido de 4-(2-clorofenil)-2-hidroxi-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinano, 2-óxido de 4-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxi-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinano, 2-óxido de 2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinano y 2-óxido de 2-hidroxi-5,5-dimetil-4-(1-naftil)-1,3,2-dioxafosforinano.

Los ejemplos del “grupo hidrocarbonado aromático” de “un grupo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido” representado por Ar, incluyen arilos C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.). Como “sustituyente(s)” para el “grupo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido”, se puede utilizar el mismo número de los mismos sustituyentes que los anteriormente mencionados “sustituyentes” para “un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” representado por R¹ o R². Los ejemplos preferidos del(de los) “sustituyente(s)” incluyen de 1 a 2 seleccionados entre grupos alquilo C₁₋₆ tales como metilo y etilo, grupos alcoxilo C₁₋₆ tales como metoxilo y etoxilo, y átomos de halógeno tales como flúor, cloro y bromo.

Los ejemplos del “grupo alquilo inferior” de “un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido” representado por R⁵ y R⁶ incluyen alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.). Como “sustituyente” para el “grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido”, se puede utilizar el mismo número de los mismos sustituyentes que los anteriormente mencionados “sustituyentes” para “un

ES 2 309 184 T3

grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” representado por R¹ o R². Los ejemplos preferidos del “sustituyente” incluyen de 1 a 2 seleccionados entre átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.), nitro, ciano, alcanilo C₁₋₄ (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), carboxilo, alcoxilo C₁₋₄ (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.), alcoxi C₁₋₄-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, butoxicarbonilo, etc.), carbamoilo y alcoxi C₁₋₄-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, etc.).

Los ejemplos del “grupo alcoxilo inferior” de “un grupo alcoxilo inferior opcionalmente sustituido” representado por R⁵ y R⁶ incluyen alcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, secbutoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, etc.). Como “sustituyente(s)” para el “grupo alcoxilo inferior opcionalmente sustituido”, se puede utilizar el mismo número de los mismos sustituyentes que los anteriormente mencionados “sustituyentes” para “un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” representado por R¹ o R². Los ejemplos preferidos del (de los) “sustituyente(s)” incluyen de 1 a 2 seleccionados entre alcanilo C₁₋₄ (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), carboxilo, un grupo hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄ (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.) y alcoxi C₁₋₄-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, butoxicarbonilo, etc.).

Los ejemplos del “átomo de halógeno” representado por R⁵ y R⁶ incluyen flúor, cloro, bromo, yodo y similares.

Cuando R⁵ y R⁶ son tomados conjuntamente para que representen un grupo alquileo opcionalmente sustituido, el grupo alquileo opcionalmente sustituido puede ser un alquileo no sustituido (dimetileno, trimetileno, tetrametileno o pentametileno) que tiene de 2 a 6 átomos de carbono o un alquileo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que está sustituido con 1 ó 2 sustituyente seleccionados entre un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, propilo, etc.), un grupo alcoxilo inferior (por ejemplo, un alcoxilo C₁₋₄ tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.), un grupo nitro y un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo) en posiciones opcionales.

Cuando R⁵ y R⁶ son tomados conjuntamente para que representen un grupo metilendioxilo opcionalmente sustituido, el metileno puede estar sustituido con, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo) o un grupo nitro.

Los ejemplos preferidos de R⁵ y R⁶ incluyen el caso en que tanto R⁵ como R⁶ son un grupo metilo y el caso en que R⁵ y R⁶ son tomados conjuntamente para que representen un grupo tetrametileno.

Entre los derivados de ácido fosfórico ópticamente activos representados por la fórmula (XIV), el más preferido es el 2-óxido de 2-hidroxi-5,5-dimetil-4-(1-naftil)-1,3,2-dioxafosforinano.

Aquí, la cantidad del reactivo de resolución ácido que se va a utilizar es de 0,1 a 4 moles, preferiblemente de 0,6 a 2,5 moles, para 1 mol de (Ia). En ese momento, puede estar también presente un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido fumárico o ácido maleico, en una cantidad tal que la anterior relación molar se alcanza en términos de la suma del ácido y el agente de resolución.

Preferiblemente, el disolvente que se va a utilizar no cambia químicamente el Compuesto (Ia) ni el reactivo de resolución ácido, y apenas disuelve una de las sales diastereómeras producidas. Los ejemplos del mismo incluyen agua, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y similares, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y similares, cetonas tales como acetona, 2-butanona y similares, nitrilos tales como acetonitrilo y similares, e hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno. Estos pueden ser utilizados solos o por mezclamiento de dos o más de ellos. La cantidad del disolvente que se va a utilizar es normalmente de 1 a 1000 veces, preferiblemente de 1 a 100 veces, con respecto a la cantidad del Compuesto (Ia). La temperatura es normalmente de 15°C al punto de ebullición del disolvente utilizado.

Después de la formación de las sales diastereómeras, una de las sales puede ser cristalizada por enfriamiento o concentración. Dependiendo de las condiciones, se puede cristalizar fácilmente una sal poco soluble dejándola en reposo o agitación a temperatura ambiental sin procedimientos tales como enfriamiento y concentración.

La sal cristalizada puede ser fácilmente separada mediante un método de separación de sólido-líquido convencional, tal como centrifugación. Además, si es necesario, la pureza de un cristal de la sal separada puede ser aumentada mediante un método *per se* conocido, tal como recristalización.

En ciertos casos, después de la separación de una sal poco soluble, las aguas madres, como tales, contienen sólo sales muy solubles. Las sales muy solubles pueden ser directamente separadas de las aguas madres o pueden ser separadas por concentración de las aguas madres seguida de enfriamiento.

Para la degradación de las sales así obtenidas, se puede usar cualquiera de los métodos conocidos. Por ejemplo, se puede alcanzar el objetivo por tratamiento de las sales con un álcali o un ácido. Normalmente, se tratan las sales con una base soluble en agua, tal como una disolución acuosa de hidróxido sódico o una disolución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, para liberar un compuesto de 2,3-dihidrobenzofurano ópticamente activo, y luego se puede aislar el compuesto ópticamente activo mediante, por ejemplo, un método de separación de sólido-líquido, tal como filtración o centrifugación, o mediante un procedimiento de extracción con un disolvente orgánico. El tratamiento con la base

ES 2 309 184 T3

se lleva normalmente a cabo a una temperatura de aproximadamente -10 a 25°C. La cantidad de la base que se va a utilizar es de 1 a 5 moles por 1 mol de la sal diasteréomera. La concentración de dicha base es de 1 a 50% en peso, preferiblemente de 5 a 20% en peso.

5 Después de la separación del compuesto de 2,3-dihidrobencofurano ópticamente activo, la capa acuosa básica puede ser acidificada utilizando un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico para recuperar el reactivo de resolución, y el reactivo de resolución puede ser utilizado de nuevo.

10 El compuesto de 2,3-dihidrobencofurano ópticamente activo así obtenido puede ser usado como una disolución de reacción o como un producto crudo en la siguiente reacción, pero puede ser purificado por medios de separación convencionales (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.) que pueden ser utilizados más adelante.

15 Los Compuestos (I), (XI) y (XII) resultantes son poco tóxicos, presentan excelentes actividades farmacéuticas tales como actividad de tipo factor neurotrófico, actividad potenciadora de la actividad de factores neurotróficos, actividad inhibidora de la neurodegeneración, actividad inhibidora de la toxicidad del péptido β -amiloide, actividad promotora de la neuroneogénesis y la neuroregeneración y actividad promotora de la proliferación o la diferenciación en células madre nerviosas y/o neuronas, y son útiles como fármacos para mamíferos, incluyendo los seres humanos. Además, el Compuesto (I) es útil no sólo como producto intermedio para sintetizar los Compuestos (XI) y (XII) sino también como agente inhibidor de la producción de peróxidos lipídicos.

20 Mas específicamente, el Compuesto (I), el Compuesto (XI) y el Compuesto (XII) son eficaces para enfermedades degenerativas nerviosas [por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS; del inglés, amyotrophic lateral sclerosis), enfermedad de Huntington, degeneración espinocerebelosa, etc.], enfermedades psiconeuróticas (por ejemplo, esquizofrenia, etc.), lesión craneal, lesión en la médula espinal, accidente cerebrovascular, demencia cerebrovascular, neuropatía periférica (por ejemplo, neuropatía diabética, etc.) y similares, y son utilizados como agentes para prevenir o tratar estas enfermedades. Además, el Compuesto (I) es útil como agente para prevenir o tratar enfermedades circulatorias, tal como el ictus cerebral, enfermedades inflamatorias y similares.

30 Los Compuestos (I), (XI) y (XII) pueden ser formulados en una composición o preparación farmacéutica de acuerdo con los métodos descritos en, por ejemplo, los documentos EP483772A y WO 00/34262, y pueden ser utilizados como agentes para prevenir o tratar las enfermedades anteriormente mencionadas.

35 En los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Referencia se explica más particularmente el presente invento, pero con ellos no se pretende limitar el presente invento.

Ejemplo 1

40 *Preparación de 2-metil-1-(4-metilfenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)-1-propanona*

Se añadió gota a gota una disolución de 2-bromo-2-metil-1-(4-metilfenil)-1-propanona (422 g) en dimetilsulfóxido (DMSO, 681 ml) a una disolución de 2,3,5-trimetilfenol (136,19 g) y carbonato potásico (276,4 g) en DMSO (681 ml), lo que fue seguido de agitación a 35°C durante 24 horas. Se añadieron gota a gota metanol (953 ml) calentado a 55°C y luego agua (953 ml) a la mezcla. La mezcla fue agitada a 55°C durante 30 minutos y luego a 40°C durante 1 hora. Los cristales precipitados fueron separados por filtración y fueron suspendidos en metanol (2043 ml). Se añadió agua (681 ml) a la suspensión y se agitó la mezcla a 40°C durante 1 hora. Los cristales precipitados fueron separados por filtración para obtener el compuesto del título (257,98 g, 87%).

50 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3), δ : 1,65 (6H, s), 2,05 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,36 (3H, s), 6,18 (1H, s), 6,55 (1H, s), 7,18 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,23 (2H, d, J = 8,3 Hz).

Ejemplo 2

55 *Preparación de 2-metil-1-(4-metilfenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)-1-propanol*

Se añadió gota a gota una disolución de borohidruro sódico (25,7 g) en NaOH 0,1 N (202 ml) a una suspensión de 2-metil-1-(4-metilfenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)-1-propanona (251,9 g) en metanol (2519 ml). La mezcla fue agitada a 35°C durante 3 horas. Una vez que se hubo ajustado el pH de la mezcla a 7 mediante la adición de HCl 1 N bajo enfriamiento con hielo, se separó en metanol por destilación, lo que fue seguido de una extracción con tolueno (2015 ml). El extracto fue lavado con agua, y el disolvente fue separado por destilación para obtener cuantitativamente el compuesto del título en forma de aceite (253,7 g).

65 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3), δ : 1,11 (3H, s), 1,22 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,34 (3H, s), 3,38 (1H, s ancho), 4,87 (1H, s), 6,72 (1H, s), 6,75 (1H, s), 7,14 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,3 Hz).

ES 2 309 184 T3

Ejemplo 3

Preparación de 2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano

5 Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (7,5 ml) a una disolución del 2-metil-1-(4-metilfenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)-1-propanol (253,7 g) obtenido en el Ejemplo 2 en tolueno (1260 ml) y se agitó la mezcla a 50°C durante 30 minutos y luego bajo reflujo durante 1 hora. Se añadió NaOH 1 N (756 ml) a 25°C a la mezcla. La capa toluénica fue separada y fue lavada con agua, y el disolvente fue separado por destilación. Se disolvió el residuo en isopropanol (1511 ml) y se añadió agua (756 ml) a la disolución. Los cristales precipitados fueron separados por filtración para
10 obtener el compuesto del título (176,33 g, 74%).

¹H-RMN (CDCl₃), δ: 1,01 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,83 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,30 (3H, s), 4,09 (1H, s), 6,72 (1H, s), 6,48 (1H, s), 6,48-7,05 (4H, ancho).

15 Ejemplo 4

Preparación de 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano

20 Se añadió bromo (29,3 ml) gota a gota a una mezcla de 2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (145 g), acetato sódico (50,9 g) y acetonitrilo (2175 ml) a una temperatura de 0 a 5°C. Se agitó la mezcla a una temperatura de 0 a 10°C durante 1 hora y se añadió agua (725 ml) a la misma. Los cristales precipitados fueron separados por filtración para obtener el compuesto del título (175 g, 94,2%).

25 ¹H-RMN (CDCl₃), δ: 1,01 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,97 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,39 (3H, s), 4,13 (1H, s), 6,50-7,05 (4H, ancho).

Ejemplo 5

Preparación de N-bencil-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

30 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (100 g) y bencilamina (36,5 ml), luego acetato de paladio (62,5 mg) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 0,52 g) y después t-BuONa (37,45 g) a tolueno (500 ml). La mezcla fue agitada a 25°C durante 20 minutos y luego a 107°C durante 24 horas. Se añadieron gota a gota HCl 1 N (167 ml) y agua (113 ml) a 70°C o una temperatura inferior a la mezcla y se agitó la mezcla durante 10 minutos. La capa orgánica fue separada y fue lavada con una disolución acuosa de cloruro sódico al 10%, y el disolvente fue separado por destilación. El residuo fue cristalizado en isopropanol-agua para obtener el compuesto del título (99 g, 92,3%).

40 ¹H-RMN (CDCl₃), δ: 1,03 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,80 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,91 (2H, s), 6,50-7,05 (4H, m), 7,22-7,37 (5H, m).

45 Ejemplo 6

Preparación de 2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

50 Se añadió Pd al 10%-carbono (un producto que contenía 50% de agua, 4 g) a una mezcla de N-bencil-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (80 g), tolueno (240 ml) e isopropanol (80 ml) y se hidrogenó la mezcla a 35°C bajo presión atmosférica. Tras la compleción de la reacción, se separó el catalizador por filtración. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (19,2 ml) al producto de filtración y se agitó la mezcla a 10°C o una temperatura inferior durante 1 hora. Los cristales precipitados fueron separados por filtración. Se añadieron los cristales a una mezcla de metanol (560 ml) y agua (80 ml) y se calentó la mezcla a 50°C para disolver los cristales. Luego se añadió gota a gota una disolución acuosa de amoníaco al 25% a la disolución para ajustar el pH a 8,5. Los cristales precipitados fueron separados por filtración para obtener el compuesto del título (54,32 g, 88,6%).

55 ¹H-RMN (CDCl₃), δ: 0,99 (3H, s), 1,47 (3H, s), 1,77 (3H, s), 2,12 (2H, s), 2,19 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,20 (2H, s), 3,20 (2H, s ancho), 4,08 (1H, s), 6,75 (2H, ancho), 6,83-7,04 (2H, m).

Ejemplo 7

Preparación de 2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano

65 Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (92,4 mg) a una disolución de 2-metil-2-(4-metilfenil)propionaldehído (1,2 g) y 2,3,5-trimetilfenol (0,84 g) en tolueno (8 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora. Tras enfriamiento, se añadió NaOH 1 N (5 ml) a la misma y se agitó a temperatura ambiental durante 30 minutos. La capa orgánica fue

ES 2 309 184 T3

separada y fue lavada con agua, y el disolvente fue luego separado por destilación. Se disolvió el residuo en isopropanol (3 ml) y se añadió agua (5 ml) a la disolución. Los cristales precipitados fueron separados por filtración para obtener el compuesto del título (1,3 g, 75,2%).

5

Ejemplo 8

De acuerdo con un modo igual al del Ejemplo 7, se prepararon los compuestos siguientes.

10

1) 2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metoxifenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano

¹H-RMN (CDCl₃), δ: 1,02 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,84 (3H, s), 2,13 (2H, s), 2,23 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,07 (1H, s), 6,48 (1H, s), 6,40-7,10 (4H, m).

15

2) 2,2,4,6,7-pentametil-3-fenil-2,3-dihidro-1-benzofurano

¹H-RMN (CDCl₃), δ: 1,02 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,83 (3H, s), 2,14 (2H, s), 2,23 (3H, s), 4,12 (1H, s), 6,49 (1H, s), 6,40-7,25 (5H, m).

20

3) 3-(4-clorofenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

25

¹H-RMN (CDCl₃), δ: 1,02 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,84 (3H, s), 2,14 (2H, s), 2,24 (3H, s), 4,09 (1H, s), 6,49 (1H, s), 6,40-7,30 (5H, m).

4) 3-(4-metoxifenil)-2,2,5-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

30

¹H-RMN (CDCl₃), δ: 0,96 (3H, s), 1,55 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,26 (1H, s), 6,70-7,02 (7H, m).

5) 3-(4-metilfenil)-2,2,5-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

35

¹H-RMN (CDCl₃), δ: 0,96 (3H, s), 1,55 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,33 (3H, s), 4,26 (1H, s), 6,70-7,15 (7H, m).

6) 3-fenil-2,2,5-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

40

¹H-RMN (CDCl₃), δ: 0,96 (3H, s), 1,57 (3H, s), 2,25 (3H, s), 4,27 (1H, s), 6,71-7,33 (8H, m).

7) 3-(4-clorofenil)-2,2,5-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

45

¹H-RMN (CDCl₃), δ: 0,97 (3H, s), 1,55 (3H, s), 2,25 (3H, s), 4,26 (1H, s), 6,66-7,33 (7H, m).

8) 3-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

50

¹H-RMN (CDCl₃), δ: 1,77 (3H, s), 1,78 (3H, s), 4,62 (1H, s), 6,73-7,26 (8H, m).

9) 2,2-dimetil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano

55

¹H-RMN (CDCl₃), δ: 1,78 (3H, s), 1,79 (3H, s), 2,32 (3H, s), 4,67 (1H, s), 6,70-7,12 (8H, m).

10) 3-(4-metilfenil)-2,2,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

60

¹H-RMN (CDCl₃), δ: 1,78 (3H, s), 1,79 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,31 (3H, s), 4,52 (1H, s), 6,66-7,15 (7H, m).

11) 2-(3-fenil-4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran)-espiro-1'-ciclopropano

65

¹H-RMN (CDCl₃), δ: 2,00-2,05 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,35-2,45 (1H, m), 2,76-2,84 (2H, m), 3,93 (1H, d), 6,56 (1H, s), 7,15-7,60 (5H, m).

ES 2 309 184 T3

Ejemplo 9

Preparación de N-(3,4-dimetoxibencil)-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (100 mg) y 3,4-dimetoxibencilamina (56 mg), luego acetato de paladio (0,3 mg) y (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (2,7 mg) y después terc-butóxido sódico (37,5 mg) a tolueno (1 ml). La mezcla fue agitada a 80°C durante 17 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, se separaron los materiales insolubles por filtración y se concentró el producto de filtración bajo presión reducida. El residuo fue sometido a una cromatografía en columna de gel de sílice, realizándose la elución con acetato de etilo-n-hexano (1:4), para obtener el compuesto del título (80 mg, 64,5%).

15 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 1,03 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,80 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,86 (5H, s), 4,08 (1H, s), 6,77-7,05 (7H, m).

Ejemplo 10

Preparación de 5,6-dimetoxi-2-[2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolina

20 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (100 mg) y 4,5-dimetoxiisoindolina (60 mg), luego acetato de paladio (1,25 mg) y (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (10,4 mg) y después terc-butóxido sódico (37,5 mg) a tolueno (2 ml). La mezcla fue agitada a 80°C durante 15 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, se separaron los materiales insolubles por filtración y se concentró el producto de filtración bajo presión reducida. El residuo fue sometido a una cromatografía en columna de gel de sílice, realizándose la elución con acetato de etilo-n-hexano (1:6), para obtener el compuesto del título (60 mg, 47,2%).

25 ¹H-RMN (CDCl₃), δ: 1,01 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,76 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,87 (6H, s), 4,09 (1H, s), 4,45 (4H, s), 6,76-7,06 (6H, m).

Ejemplo 11

Preparación de N-[(R)-(+)-1-feniletil]-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

35 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (2 g) y (R)-(+)-1-feniletilamina (0,94 g), luego acetato de paladio (5 mg) y (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (41,6 mg) y después terc-butóxido sódico (0,86 g) a tolueno (10 ml). Se agitó la mezcla a 107°C durante 7 horas. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la disolución de reacción. La capa orgánica fue separada, lavada con una disolución acuosa de cloruro sódico al 10% y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue sometido a una cromatografía en columna de gel de sílice, realizándose la elución con acetato de etilo-n-hexano (1:19), para obtener el compuesto del título (2,12 g, 95,5%).

45 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 0,98-1,02 (3H, m), 1,41-1,69 (9H, m), 2,08-2,31 (9H, m), 3,96-4,16 (2H, m), 6,5-7,02 (4H, m), 7,14-7,29 (5H, m).

Ejemplo 12

Preparación de N-[(S)-(-)-1-feniletil]-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

55 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (2 g) y (S)-(-)-1-feniletilamina (0,94 g), luego acetato de paladio (5 mg) y (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (41,6 mg) y después terc-butóxido sódico (0,86 g) a tolueno (10 ml). Se agitó la mezcla a 100°C durante 6 horas. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la disolución de reacción. La capa orgánica fue separada, lavada con una disolución acuosa de cloruro sódico al 10% y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue sometido a una cromatografía en columna de gel de sílice, realizándose la elución con acetato de etilo-n-hexano (1:19), para obtener el compuesto del título (2,13 g, 96,0%).

60 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 0,98-1,02 (3H, m), 1,41-1,69 (9H, m), 2,08-2,31 (9H, m), 3,96-4,16 (2H, m), 6,5-7,02 (4H, m), 7,14-7,29 (5H, m).

65

ES 2 309 184 T3

Ejemplo de referencia 1

Preparación de (+)-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

5 Se calentó a 75°C una suspensión de ácido (+)-di-p-toluoltartárico (1936 g) en alcohol isopropílico (14,8 l) para disolver el ácido, y luego se añadió a la disolución, gota a gota, una disolución de 2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (1850 g) en tolueno (9250 ml). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 10 minutos y luego a una temperatura de 67 a 69°C durante 30 minutos, y fue enfriada a la temperatura ambiental (25 a 30°C). Los cristales precipitados fueron separados por filtración y fueron lavados con tolueno-alcohol isopropílico (5:1) para obtener una sal diastereómera (2234 g).

Punto de fusión: 193-194°C.

$[\alpha]_D = +79,2^\circ$ (c = 1,0; MeOH).

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6), δ : 0,88 (3H, s), 1,37 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,39 (6H, s), 4,08 (1H, s), 5,80 (2H, s), 7,03-7,26 (6H, m), 7,27 (4H, d, J = 8,0), 7,89 (4H, d, J = 8,0).

20 Se calentó a 45°C una disolución de la sal diastereómera en metanol (12,025 l) y se añadió gota a gota una disolución acuosa de amoníaco al 25% para ajustar el pH a 8,5. Se agitó la disolución a 50°C durante 10 minutos y se añadió agua (3105 ml). Una vez que se observó cristalización, se añadió más agua (4163 ml) y se agitó la mezcla a 50°C durante 1 hora y luego a una temperatura de 25 a 30°C durante 1 hora. Los cristales fueron separados por filtración y fueron lavados con metanol al 50% para obtener el compuesto del título (805,1 g, 43,5%).

25 Punto de fusión: 91-92°C.

$[\alpha]_D = +5,2^\circ$ (c = 1,0; MeOH).

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$), δ : 1,01 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,79 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,08 (2H, s ancho), 4,10 (1H, s), 6,60-7,10 (4H, m).

Ejemplo de referencia 2

Preparación de (R)-(+)-5,6-dimetoxi-2-[2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolina

35 Se añadió gota a gota una disolución de (+)-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (800 g) y N-etildiisopropilamina (943,2 ml) en tolueno (3867 ml) a una disolución de 1,2-bisclorometilveratrol (675,9 g) en tolueno (4000 ml) con calentamiento (temperatura interna de 100°C) y bajo una atmósfera de nitrógeno a lo largo de 4,5 horas. Una vez completada la adición, la mezcla fue adicionalmente agitada a 100°C durante 1 hora. Se añadió HCl 0,5 N (1600 ml) a la misma y se sacudió la mezcla. La capa orgánica fue separada y fue lavada con agua. Se añadió metanol (1040 ml) a la capa orgánica lavada, a una temperatura interna de 45°C, y luego se añadió ácido clorhídrico concentrado (333,6 ml) gota a gota. Se observó cristalización. La mezcla de reacción fue agitada a 50°C durante 30 minutos y luego a 5°C durante 1 hora. Los cristales fueron separados por filtración y fueron lavados con tolueno y luego con etanol al 50% para obtener hidrocloreto de (R)-(+)-5,6-dimetoxi-2-[2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolina (1119 g, 83,6%). Se disolvieron los cristales en una mezcla de etanol al 90% (5600 ml) y ácido clorhídrico concentrado (110 ml) y se añadió 2,6-di-terc-butil-4-hidroxitolueno (8,0 g) a la disolución. Una vez que se hubo añadido gota a gota, a 50°C, una disolución acuosa de amoníaco al 6,25% para ajustar el pH a 8,0, se añadió agua (640 ml). La mezcla fue agitada a 50°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiental durante 1 hora. Los cristales precipitados fueron separados por filtración y fueron lavados con etanol al 70% para obtener el compuesto del título (935 g, 75,5%).

55 Punto de fusión: 157-159°C.

$[\alpha]_D = +62,3^\circ$ (c = 0,488; MeOH).

60 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$), δ : 1,01 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,76 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,87 (6H, s), 4,09 (1H, s), 4,45 (4H, s), 6,76-7,06 (6H, m).

Aplicabilidad industrial

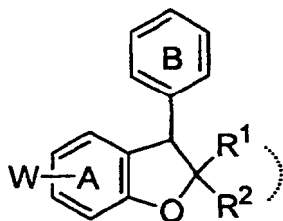
65 Como se describió anteriormente, de acuerdo con el presente invento, es posible introducir un sustituyente en un anillo de 2,3-dihidrobencofurano, con una buena selectividad en cuanto a la posición, utilizando menos operaciones y unas condiciones de reacción más suaves que en los métodos convencionales. Por lo tanto, el presente invento proporciona un nuevo procedimiento adecuado para producir industrialmente derivados de benzofurano útiles como fármacos, que permite suprimir reacciones secundarias y alcanzar un mayor rendimiento en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula:

5

10

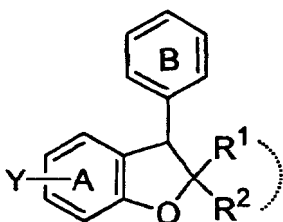


15

en la que el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente más sustituido además de con el grupo representado por W y en la que los demás símbolos son como se definen más adelante, o una sal del mismo; que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:

20

25



30

en la que R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R¹ y R² pueden ser tomados junto con el átomo de carbono adyacente para formar un anillo homocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, Y es un átomo de halógeno, el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente más sustituido además de con el grupo representado por Y, y el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula:

35



40

en la que W es:

(i) un grupo representado por la fórmula:

45



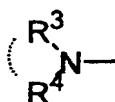
50

en la que el anillo C es un anillo de benceno opcionalmente sustituido y el anillo D es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno y que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, o

55

(ii) un grupo representado por la fórmula:

60



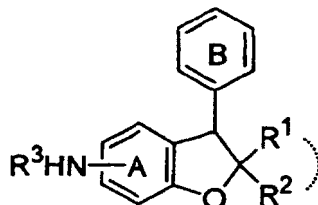
65

en la que R³ es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarbonado alifático que está sustituido con un grupo aromático opcionalmente sustituido y que puede estar opcionalmente más sustituido, o (3) un grupo acilo que contiene un grupo aromático opcionalmente sustituido; R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo acilo; o R³ y R⁴ pueden ser tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno, o una sal del mismo, y más tarde, si fuera necesario, desproteger el producto resultante.

ES 2 309 184 T3

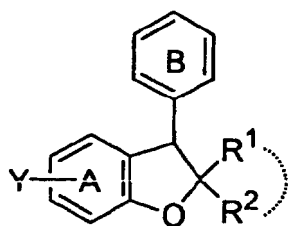
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que W está en la posición 5 de un anillo de 2,3-dihidrobenzofurano.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que es para producir un compuesto representado por la fórmula:

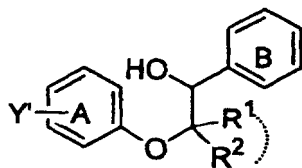


en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2 pueden ser tomados junto con el átomo de carbono adyacente para formar un anillo homocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido además de con el grupo representado por R^3HN , el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, y R^3 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarbonado alifático que está sustituido con un grupo aromático opcionalmente sustituido y que puede estar opcionalmente más sustituido, o (3) un grupo acilo que contiene un grupo aromático opcionalmente sustituido, o una sal del mismo.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se produce un compuesto representado por la fórmula:

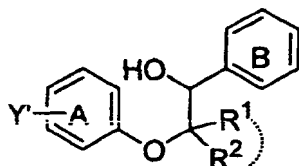


en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2 pueden ser tomados junto con el átomo de carbono adyacente para formar un anillo homocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, Y es un átomo de halógeno, el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente más sustituido además de con el grupo representado por Y, y el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, o una sal del mismo, al someter un compuesto representado por la fórmula:



en la que Y' es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente más sustituido además de con el grupo representado por Y' , y en la que los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal del mismo, a una reacción de cierre de anillo en presencia de un ácido y más adelante, cuando Y' es un átomo de hidrógeno, halogenar el producto de reacción.

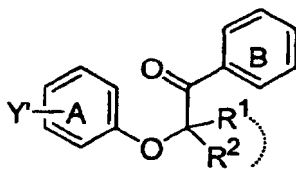
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que se produce un compuesto representado por la fórmula:



ES 2 309 184 T3

en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2 pueden ser tomados junto con el átomo de carbono adyacente para formar un anillo homocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, Y' es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, el anillo A es un anillo de benceno que puede estar
 5 opcionalmente más sustituido además de con el grupo representado por Y' , y el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, o una sal del mismo, al someter un compuesto representado por la fórmula:

10



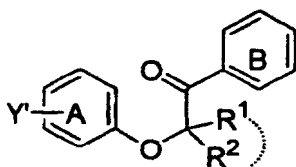
15

en la que cada uno de los símbolos es como se definió anteriormente, o una sal del mismo, a una reacción de reducción.

20

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que se produce un compuesto representado por la fórmula:

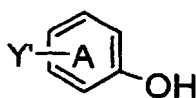
25



30

en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2 pueden ser tomados junto con el átomo de carbono adyacente para formar un anillo homocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, Y' es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, el anillo A es un anillo de benceno que puede estar
 35 opcionalmente más sustituido además de con el grupo representado por Y' , y el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, o una sal del mismo, al hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:

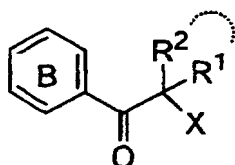
35



40

en la que cada símbolo es como se definió anteriormente, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula:

45



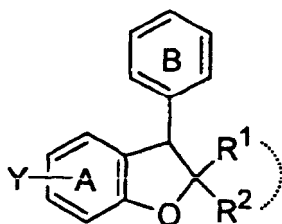
50

en la que X es un átomo de halógeno u OSO_2R en que R es un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, y en la que los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal del mismo, en presencia de una base.

55

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se produce un compuesto representado por la fórmula:

60



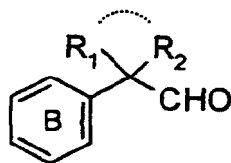
65

ES 2 309 184 T3

en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2 pueden ser tomados junto con el átomo de carbono adyacente para formar un anillo homocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, Y es un átomo de halógeno, el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente más sustituido además de con el grupo representado por Y, y el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, o una sal del mismo, al hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



en la que Y' es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente más sustituido además de con el grupo representado por Y' , y en la que los otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula:



en la que cada símbolo es como se definió anteriormente, o una sal del mismo, en presencia de un ácido y más adelante, cuando Y' es un átomo de hidrógeno, halogenar el producto de reacción.

8. 2-Metil-1-(4-metilfenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)-1-propanona.

9. 2-Metil-1-(4-metilfenil)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)-1-propanol.

10. 5-Bromo-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano.

11. N-bencil-2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina.