



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 311 092**

(51) Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 209/50 (2006.01)

C07C 233/06 (2006.01)

C07C 233/32 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03711939 .3**

(96) Fecha de presentación : **07.03.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1487781**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **22.12.2004**

(54) Título: **Procedimiento para preparar derivados de 2-aminoindano.**

(30) Prioridad: **08.03.2002 US 362735 P**

(73) Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

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

(72) Inventor/es: **Prashad, Mahavir;**
Lohse, Olivier y
Hu, Bin

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

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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).

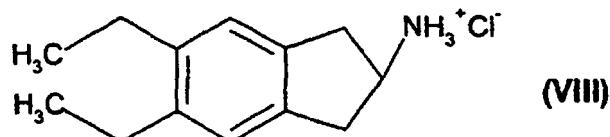
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar derivados de 2-aminoindano.

5 Esta invención se refiere a la preparación de compuestos orgánicos.

El clorhidrato de 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina tiene la fórmula (VIII)

10



15

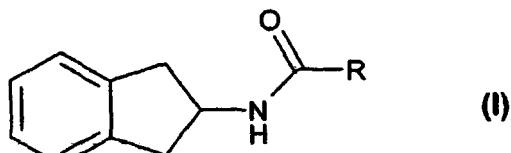
y se ha usado como un producto intermedio importante en la síntesis de agonista del receptor adrenérgico $\beta 2$ para indicaciones tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los procedimientos previos para 20 preparar clorhidrato de 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina implican el uso de reactivos de Grignard, una escasa regioselectividad durante la ciclación de Friedel-Craft, el uso de nitrito de isoamilo y un escaso rendimiento.

El documento EP 1018514 A1 describe derivados de indano para su uso como inhibidor de NF-KB. Los derivados de indano del documento EP 1018514 A1 se preparan usando nitrito de isoamilo. El documento WO 00/75114 describe 25 derivados de indano para su uso como agonistas del adrenoreceptor $\beta 2$.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina que comprende:

30 (i) proteger el grupo amino de 2-aminoindano con un grupo acilo en presencia de un disolvente orgánico para formar un compuesto de fórmula (I)

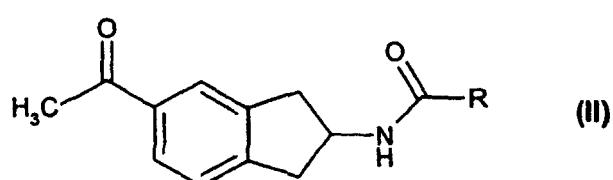
35



40

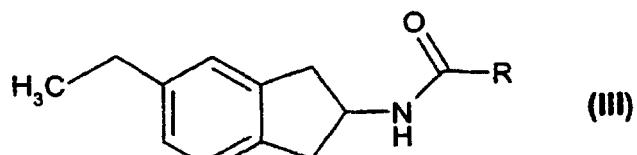
(ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con haluro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (II)

45



50 55 (iii) tratar el compuesto de fórmula (II) con un agente reductor en presencia de un catalizador y un disolvente orgánico para formar un compuesto de fórmula (III)

60

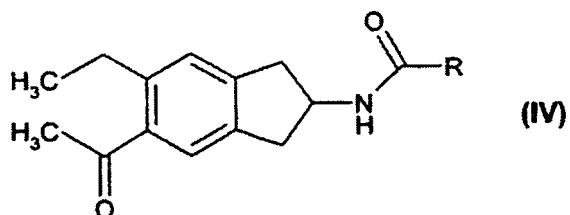


65

ES 2 311 092 T3

(iv) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con haluro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (IV)

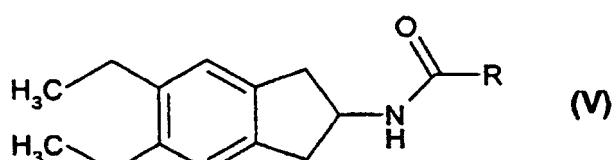
5



10

15 (v) tratar el compuesto de fórmula (IV) con un agente reductor en presencia de un catalizador y un disolvente orgánico para formar un compuesto de fórmula (V)

20

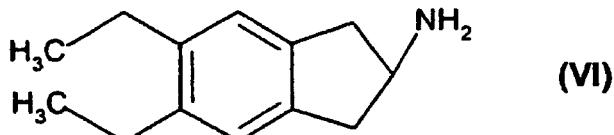


25

26 (vi) hidrolizar el compuesto de fórmula (V) en presencia de una base para formar 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina de fórmula (VI)

30

35



40

41 en la que R se selecciona del grupo que consiste en un alquilo, arilo, alcoxilo, alquenilo, cicloalquilo, benzocicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, compuesto heterocíclico, heteroaralquilo y haloalquilo.

45

46 El procedimiento de la invención es medioambientalmente limpio y seguro debido a la ausencia de reactivos de Grignard y nitrito de isoamilo. Además, puede usarse haluro de acetilo tanto como reactivo como disolvente en las etapas (ii) y (iv). El procedimiento también tiene alta regioselectividad y alto rendimiento de 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina en forma libre o de sal.

50

51 Tal como se usa en el presente documento, "alquilo" significa alquilo ramificado o de cadena lineal, que puede ser, por ejemplo, alquilo C₁-C₁₀, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo lineal o ramificado, hexilo lineal o ramificado, heptilo lineal o ramificado, nonilo lineal o ramificado o decilo lineal o ramificado. Preferiblemente, el alquilo es alquilo C₁-C₄.

55

56 "Arilo" significa arilo C₆-C₁₄, preferiblemente arilo C₆-C₁₀, y puede estar sustituido, por ejemplo, con al menos un grupo seleccionado de mercapto, dialquilamino, nitro, alcoxilo, halógeno, ceto, ciano o una combinación. Preferiblemente, el arilo es fenilo.

60

61 "Alcoxilo" significa alcoxilo ramificado o de cadena lineal, por ejemplo, alcoxilo C₁-C₁₀, tal como metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo o pentoxilo lineal o ramificado, -hexiloxilo, -hetiloxilo, -octiloxilo, -noniloxilo o -deciloxilo. Preferiblemente, el alcoxilo es alcoxilo C₁-C₄.

65

66 "Alquenilo" significa alquenilo ramificado o de cadena lineal, que puede ser, por ejemplo, alquenilo C₂-C₁₀, tal como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, isobutenilo o pentenilo lineal o ramificado, -hexenilo, -heptenilo, -octenilo, -nonenilo o -decenilo. El alquenilo preferido es alquenilo C₂-C₄.

70

71 "Cicloalquilo" significa cicloalquilo C₃-C₁₀ que tiene de 3 a 8 átomos de carbono de anillo y puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o cicloheptilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido por uno, dos o más grupos alquilo C₁-C₄, particularmente grupos metilo. Preferiblemente, el cicloalquilo es cicloalquilo C₃-C₆.

ES 2 311 092 T3

“Benzocicloalquilo” significa cicloalquilo, por ejemplo, uno de los grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ mencionados anteriormente en el presente documento, unido en dos átomos de carbono adyacentes a un anillo de benceno. Preferiblemente, el benzocicloalquilo es benzocicloalquilo C₅-C₆, especialmente, benzociclohexilo(tetrahidronaftilo).

5 “Cicloalquilalquilo” significa cicloalquilo C₃-C₁₀-alquilo C₁-C₁₀, en el que el grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ tiene de 3 a 8 átomos de carbono de anillo y puede ser, por ejemplo, uno de los grupos alquilo C₁-C₁₀ mencionados anteriormente en el presente documento, particularmente uno de los grupos alquilo C₁-C₄, sustituido con uno de los grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ mencionados anteriormente en el presente documento. Preferiblemente, el cicloalquilalquilo es cicloalquilo C₃-C₆-alquilo C₁-C₄.

10 15 “Aralquilo” significa arilo C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₁₀ ramificado o de cadena lineal y puede ser, por ejemplo, uno de los grupos alquilo C₁-C₁₀ mencionados anteriormente en el presente documento, particularmente uno de los grupos alquilo C₁-C₄, sustituido con fenilo, tolilo, xililo o naftilo. Preferiblemente, el aralquilo es fenilalquilo C₁-C₄, particularmente bencilo o 2-feniletilo.

20 25 30 “Compuesto heterocíclico” significa un grupo heterocíclico monovalente que tiene hasta 20 átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, teniendo opcionalmente el grupo un grupo alquilo, alquilcarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o aralquilo unido a un átomo de nitrógeno o de carbono de anillo y estando unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono de anillo, y puede ser, por ejemplo, un grupo, preferiblemente un grupo monocíclico, con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, tal como pirrilo, piridilo, piperidilo, furilo, tetrahidrofurilo o tienilo, o un grupo, preferiblemente un grupo monocíclico, con dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, tal como imidazolilo, pirimidinilo, piperazinilo, oxazolilo, tiazolilo, morfolinilo o tiomorfolinilo. Preferiblemente, el compuesto heterocíclico es un grupo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos de anillo y uno o dos átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, en el anillo, y opcionalmente está sustituido en un átomo de nitrógeno de anillo con alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-carbonilo o fenilalquilo C₁-C₄.

“Heteroaralquilo” significa aralquilo ramificado o de cadena lineal, por ejemplo, uno de los grupos arilo C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₁₀ mencionados anteriormente en el presente documento, sustituido con uno o más grupos heterocíclicos.

35 40 45 “Haloalquilo” significa alquilo ramificado o de cadena lineal, por ejemplo, alquilo C₁-C₁₀, tal como uno de los grupos alquilo C₁-C₁₀ mencionados anteriormente en el presente documento, sustituido con uno o más, por ejemplo, uno, dos o tres átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor o cloro. Preferiblemente, el haloalquilo es alquilo C₁-C₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor o cloro.

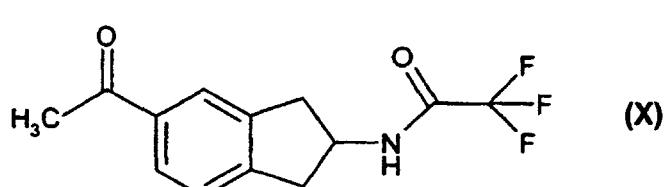
Preferiblemente, en la etapa (i), se hace reaccionar 2-aminoindano con trifluoroacetato de etilo para formar N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida.

50 55 60 El disolvente orgánico en la etapa (i) se selecciona preferiblemente de un éster de ácido acético, tolueno, tetrahidrofurano, t-butil metil éter y dimetilformamida. También puede usarse una combinación de disolventes orgánicos. Más preferiblemente, el disolvente orgánico en la etapa (i) es un éster de ácido acético tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo. Lo más preferiblemente, el disolvente orgánico en la etapa (i) es acetato de isopropilo.

45 50 La temperatura en la etapa (i) es preferiblemente de desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 100°C. Más preferiblemente, la temperatura en la etapa (i) es de desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 35°C.

65 70 75 El compuesto de fórmula (I) puede purificarse opcionalmente usando métodos de purificación convencionales, tales como mediante cristalización.

Preferiblemente, en la etapa (ii), se hace reaccionar N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida con haluro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis para formar N-(5-acetyl-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida que tiene la fórmula (X)



El haluro de acetilo se selecciona preferiblemente de cloruro de acetilo, fluoruro de acetilo, bromuro de acetilo y yoduro de acetilo. También puede usarse una combinación de haluros de acetilo. Más preferiblemente, el haluro de acetilo es cloruro de acetilo. Está dentro del alcance de la invención usar haluro de acetilo tanto como reactivo como disolvente en la etapa (ii).

ES 2 311 092 T3

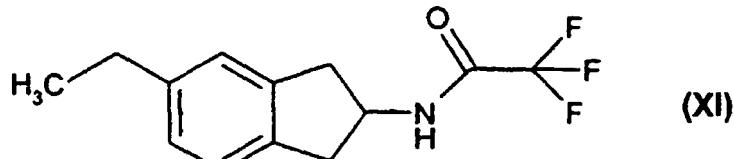
Además de haluro de acetilo, los disolventes adecuados para su uso en la etapa (ii) incluyen disolventes usados en reacciones de Friedel-Crafts. Disolventes preferidos son diclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,2-diclorobenceno y líquidos iónicos tales como haluros de dialquilimidazolio. También puede usarse una combinación de disolventes.

- 5 El ácido de Lewis se selecciona preferiblemente de BF_3 , AlCl_3 , TiCl_4 , SnCl_4 , BCl_3 , $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{AlCl}$ y $\text{C}_2\text{H}_5\text{AlCl}_2$. También puede usarse una combinación de ácidos de Lewis. Más preferiblemente, el ácido de Lewis es cloruro de aluminio.

- 10 La temperatura en la etapa (ii) es preferiblemente de desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 30°C. Más preferiblemente, la temperatura en la etapa (ii) es de desde aproximadamente -5°C hasta aproximadamente 25°C.

El compuesto de fórmula (II) puede purificarse opcionalmente usando métodos de purificación convencionales, tales como mediante cristalización.

- 15 Preferiblemente, en la etapa (iii), se trata $\text{N}-(5\text{-acetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il})-2,2,2\text{-trifluoroacetamida}$ con gas hidrógeno para formar $\text{N}-(5\text{-etyl-2,3-dihidro-1H-inden-2-il})-2,2,2\text{-trifluoroacetamida}$ que tiene la fórmula (XI)



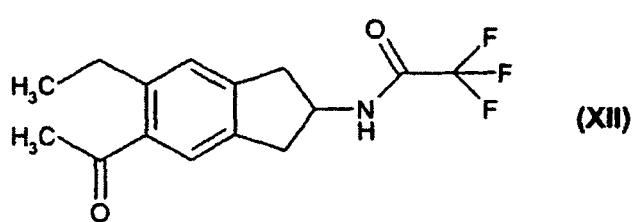
El catalizador en la etapa (iii) se selecciona preferiblemente de paladio sobre carbono (Pd-C); níquel Raney; catalizador de Wilkinson $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$; compuestos de dirodio (II) quirales $[\text{Rh}(\text{ligando})_2]_2$; tetrafluoroborato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio y tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio $[\text{Rh}(\text{dieno})_2]\text{BF}_4^-$; acetato de paladio $\text{Pd}(\text{OOCCH}_3)_2$; tris(dibencildenacetona)dipaladio (0) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$; diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$; [bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) $\text{Cp}_2\text{Fe}(\text{PPh}_2)_2\text{PdCl}_2$. También puede usarse una combinación de catalizadores. Más preferiblemente, el catalizador es paladio sobre carbono.

- 35 El disolvente orgánico en la etapa (iii) se selecciona preferiblemente de un éster de ácido acético, tolueno, tetrahidrofurano, t-butil metil éter, dimetilformamida y un alcohol. También puede usarse una combinación de disolventes orgánicos. Más preferiblemente, el disolvente orgánico en la etapa (iii) es un éster de ácido acético, tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo, o un alcohol, tal como metanol o etanol. Lo más preferiblemente, el disolvente orgánico en la etapa (iii) es acetato de isopropilo o etanol.

- 40 La temperatura en la etapa (iii) es preferiblemente de desde aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 60°C. Más preferiblemente, la temperatura en la etapa (iii) es de desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 30°C.

El compuesto de fórmula (III) puede purificarse opcionalmente usando métodos de purificación convencionales, tales como mediante cristalización.

- 45 Preferiblemente, en la etapa (iv), se hace reaccionar $\text{N}-(5\text{-etyl-2,3-dihidro-1H-inden-2-il})-2,2,2\text{-trifluoroacetamida}$ con un haluro de acetilo para formar $\text{N}-(5\text{-acetil-6-etyl-2,3-dihidro-1H-inden-2-il})-2,2,2\text{-trifluoroacetamida}$ que tiene la fórmula (XII)



- 60 El haluro de acetilo se selecciona preferiblemente de cloruro de acetilo, fluoruro de acetilo, bromuro de acetilo y yoduro de acetilo. También puede usarse una combinación de haluros de acetilo. Más preferiblemente, el haluro de acetilo es cloruro de acetilo. Está dentro del alcance de la invención usar haluro de acetilo tanto como reactivo como disolvente en la etapa (iv).

- 65 Además de haluro de acetilo, los disolventes adecuados para su uso en la etapa (iv) incluyen disolventes usados en reacciones de Friedel-Crafts. Disolventes preferidos son diclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,2-diclorobenceno y líquidos iónicos, tales como haluros de dialquilimidazolio. También puede usarse una combinación de disolventes.

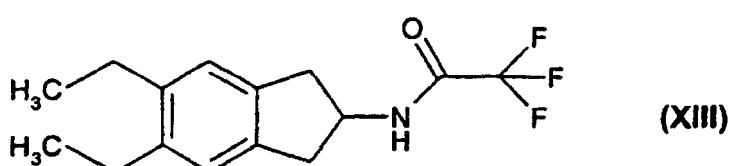
ES 2 311 092 T3

El ácido de Lewis se selecciona preferiblemente de BF_3 , AlCl_3 , TiCl_4 , SnCl_4 , AgCl_4 , BCl_3 , $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{AlCl}$ y $\text{C}_2\text{H}_5\text{AlCl}_2$. También puede usarse una combinación de ácidos de Lewis. Más preferiblemente, el ácido de Lewis es cloruro de aluminio.

5 La temperatura en la etapa (iv) es preferiblemente de desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 30°C. Más preferiblemente, la temperatura en la etapa (iv) es de desde aproximadamente -5°C hasta aproximadamente 25°C.

10 El compuesto de fórmula (IV) puede purificarse opcionalmente usando métodos de purificación convencionales, tales como mediante cristalización.

15 Preferiblemente, en la etapa (v), se trata $\text{N}-(5\text{-acetil-6-etyl-2,3-dihidro-1H-inden-2-il})\text{-2,2,2-trifluoroacetamida}$ con gas hidrógeno para formar $\text{N}-(5,6\text{-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il})\text{-2,2,2-trifluoroacetamida}$ que tiene la fórmula (XIII)



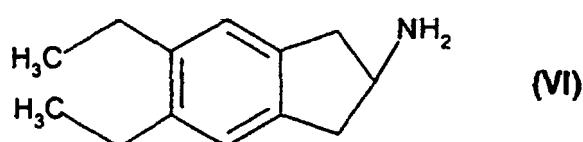
20 25 El disolvente orgánico en la etapa (v) se selecciona preferiblemente de un éster de ácido acético, tolueno, tetrahidrofurano, t-butil metil éter, dimetilformamida y un alcohol. También puede usarse una combinación de disolventes orgánicos. Más preferiblemente, el disolvente orgánico en la etapa (v) es un éster de ácido acético, tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo, o un alcohol, tal como metanol o etanol. Lo más preferiblemente, el disolvente orgánico en la etapa (v) es acetato de isopropilo o etanol.

30 35 El catalizador en la etapa (v) se selecciona preferiblemente de paladio sobre carbono (Pd-C), níquel Raney; catalizador de Wilkinson $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$; compuestos de dirodio (II) quirales $[\text{Rh}(\text{ligando})_2]_2$, tetrafluoroborato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio y tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio $[\text{Rh}(\text{dieno})_2]\text{BF}_4$; acetato de paladio $\text{Pd}(\text{OOCCH}_3)_2$; tris(dibencildenacetona)dipaladio (0) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$; diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$; [bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) $\text{Cp}_2\text{Fe}(\text{PPh}_2)_2\text{PdCl}_2$. También puede usarse una combinación de catalizadores. Lo más preferiblemente, el catalizador es paladio sobre carbono.

40 La temperatura en la etapa (v) es preferiblemente de desde aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 100°C. Más preferiblemente, la temperatura en la etapa (v) es de desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 60°C.

45 50 El compuesto de fórmula (V) puede purificarse opcionalmente usando métodos de purificación convencionales, tales como mediante cristalización.

Preferiblemente, en la etapa (vi), se hidroliza $\text{N}-(5,6\text{-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il})\text{-2,2,2-trifluoroacetamida}$ para formar 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina que tiene la fórmula (VI)



55 La base se selecciona preferiblemente de hidróxido de sodio, hidróxido de litio e hidróxido de potasio. También puede usarse una combinación de bases. Una base preferida es hidróxido de sodio.

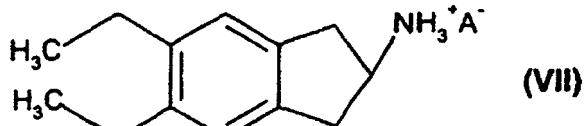
60 La temperatura en la etapa (vi) es preferiblemente de desde aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 100°C. Más preferiblemente, la temperatura en la etapa (vi) es de desde aproximadamente 70°C hasta aproximadamente 90°C.

65 Los disolventes adecuados para su uso en la etapa (vi) incluyen disolventes que no se hidrolizan con la base usada en la etapa (vi). Disolventes preferidos son agua, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y un alcohol. Los alcoholes son preferiblemente alcoholes C₁-C₆, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol y hexanol. También puede usarse una combinación de disolventes.

65 El compuesto de fórmula (VI) puede purificarse opcionalmente usando métodos de purificación convencionales, tales como mediante cristalización.

Opcionalmente, el compuesto de fórmula (VI) se trata con un ácido en la etapa (vii) para formar una sal de adición de ácido que tiene la fórmula (VII)

5



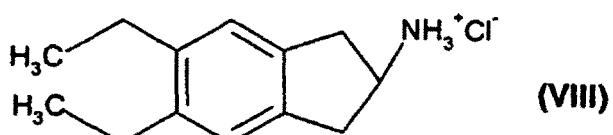
10

en la que A^- es un anión. El anión corresponde al ácido usado en la etapa (vii). Un anión preferido es Cl^- .

15

Preferiblemente, en la etapa (vii), se trata 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina con ácido clorhídrico para formar clorhidrato de 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina que tiene la fórmula (VIII)

20



25

Esencialmente, puede usarse cualquier ácido en la etapa (vii) para formar la sal, tales como ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos y ácidos sulfónicos orgánicos. Los ácidos preferidos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido benzoico, ácido acético, ácido cítrico, ácido propiónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido sulfónico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido brómico y ácido sulfúrico. Más preferiblemente, el ácido es ácido clorhídrico.

30

La temperatura en la etapa (vii) es preferiblemente de desde aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 40°C. Más preferiblemente, la temperatura en la etapa (vii) es de desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 30°C.

35

Los disolventes adecuados para su uso en la etapa (vii) incluyen disolventes que son solubles o miscibles con el ácido y la 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina. Los disolventes preferidos incluyen: un éster de ácido acético, agua, tolueno, tetrahidrofurano, t-butil metil éter, dimetilformamida y un alcohol. Ésteres de ácido acético preferidos son acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo y acetato de isopropilo. Alcoholes preferidos son alcoholes C₁-C₆, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol y hexanol. También puede usarse una combinación de disolventes.

40

Tras la preparación en la etapa (vii), puede recuperarse la sal de 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina de la mezcla de reacción mediante cualquiera de las diversas técnicas conocidas en la técnica tales como filtración o centrifugación. La purificación puede lograrse mediante cristalización.

45

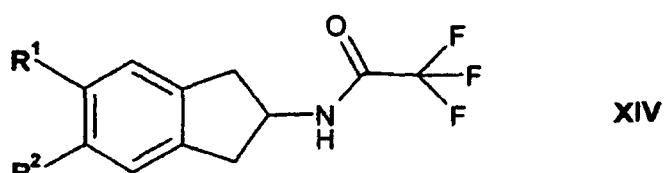
Los procedimientos de preparación de las etapas (i) a (vi) son cada uno novedosos *per se*. Por consiguiente, la invención también proporciona un procedimiento de preparación tal como se describió en el presente documento para una cualquiera de las etapas (i), (ii), (iii), (iv), (v) y (vi). En particular, la invención proporciona un procedimiento para preparar 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina (fórmula (VI)) que comprende hidrolizar un compuesto de fórmula (V) en presencia de una base. El producto de fórmula (VI) puede recuperarse en forma libre o en forma de una sal tal como se describió anteriormente en el presente documento.

50

Los productos de las etapas (ii) a (v) son novedosos. Por consiguiente, la invención también proporciona compuestos de fórmula XIV

55

60



65

en la que (a) R¹ es acetilo y R² es hidrógeno; o (b) R¹ es etilo y R² es hidrógeno; o (c) R¹ es etilo y R² es acetilo; o (d) R¹ y R² son cada uno etilo.

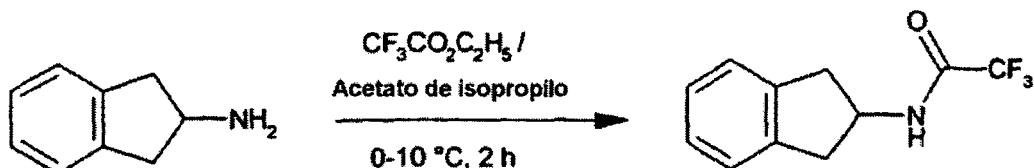
En una realización de la invención, el procedimiento para preparar 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina comprende:

- (i') hacer reaccionar 2-aminoindano con trifluoroacetato de etilo en un éster de ácido acético para formar N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;
- (ii') hacer reaccionar N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida con haluro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis para formar N-(5-acetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;
- (iii') reducir el grupo acetilo de N-(5-acetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida con gas hidrógeno en presencia de un catalizador en un éster de ácido acético para formar N-(5-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;
- (iv') hacer reaccionar N-(5-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida con haluro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis para formar N-(5-acetil-6-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;
- (v') reducir el grupo acetilo de N-(5-acetil-6-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida con gas hidrógeno en presencia de un catalizador en un éster de ácido acético para formar N-(5,6-dietil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida; e
- (vi') hidrolizar N-(5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida en presencia de una base para formar 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran aspectos adicionales de la invención.

Ejemplo 1

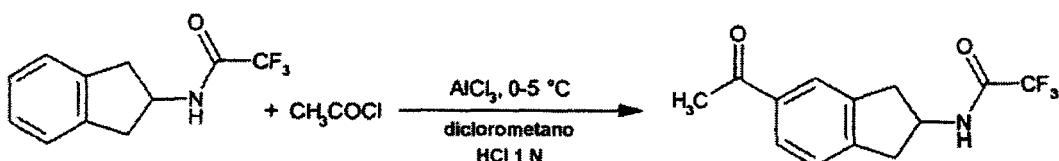
Preparación de N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida, según la etapa (i) del procedimiento de la invención



Se cargó un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 1 l, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, baño de refrigeración y una entrada-salida de nitrógeno, con 2-aminoindano, (104 g, 0,781 moles) y acetato de isopropilo (200 ml) a 20-25°C. Se enfrió la solución hasta 0-5°C. Se añadió trifluoroacetato de etilo (133 g, 0,936 mol) a lo largo de 40 minutos mientras que se mantenía la temperatura interna a 0-10°C (en un baño a 0-5°C). Se agitó la suspensión espesa a 0-10°C durante 2 horas. Se calentó la mezcla de reacción hasta 20-25°C a lo largo de 30 minutos y se añadió heptano (60 ml). Se agitó la suspensión durante 30 minutos y se recogieron los sólidos mediante filtración sobre un papel de filtro de polipropileno en un embudo Büchner con succión. Se lavó la torta de filtro con Stadis-450 al 0,003% (p/v) (4,5 mg del lote nº 200 de Dolder)/heptano (3 x 50 ml) o hasta que el filtrado era incoloro. Se secaron los sólidos a 60-65°C a vacío (10-30 torr) con purga de nitrógeno obteniendo 149,2 g (rendimiento del 83,4%) de N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida como un sólido blanco - beige.

Ejemplo 2

Preparación de N-(5-acetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida con un disolvente halogenado, diclorometano, según la etapa (ii) del procedimiento de la invención



Se cargó un matraz de fondo redondo, de 4 bocas, de 1 l (aclarado el reactor con diclorometano), equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, baño de refrigeración y una entrada-salida de nitrógeno, con cloruro de aluminio (102 g, 0,765 moles) y 280 ml de diclorometano a 20-25°C. Se enfrió la suspensión hasta 0-5°C. Se añadió cloruro de acetilo (72,0 g, 0,917 moles) a lo largo de 20 minutos, mientras que se mantenía la temperatura a 0-5°C. Se agitó

ES 2 311 092 T3

la suspensión blanca a 0-5°C durante 15 minutos. Se añadió N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida en porciones de 5 x 14,0 g (0,305 moles, total) a lo largo de 25 minutos a intervalos de 5 minutos mientras que se mantenía la temperatura a 0-7°C. Se añadió diclorometano (20 ml) para eliminar mediante lavado cualquier sólido que se pegase a la pared del matraz. Se agitó la solución resultante a 0-5°C durante 1 hora y entonces se añadió a HCl 1 N (500 ml enfriados previamente hasta 0-5°C) en un matraz de fondo redondo, de 3 bocas, de 2 l, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital y un baño de refrigeración, mientras que se mantenía la temperatura a 0-25°C. El matraz de fondo redondo, de 1 l y un tubo de transferencia se aclararon con diclorometano (40 ml) y se añadieron al lote. Se obtuvo una solución bifásica. Se agitó la mezcla de reacción y se calentó hasta 20-25°C. Se separaron las fases y se lavaron con 100 ml de agua.

10 Se transfirió la fase orgánica a un matraz de fondo redondo, de 4 bocas, de 2 l, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, embudo de adición, una entrada-salida de nitrógeno, un condensador de reflujo y una camisa de calentamiento. Se agitó la solución y se calentó hasta $40 \pm 3^\circ\text{C}$ para lograr un reflujo suave. Se añadió lentamente heptano, 1200 ml, a lo largo de un periodo de 50 minutos mientras que se mantenía la temperatura a 40-55°C para mantener un reflujo suave. Se agitó la suspensión resultante a 55-58°C durante 30 minutos adicionales. Se enfrió la suspensión hasta 20-25°C a lo largo de un periodo de 30 minutos con agitación eficaz. Se agitó la suspensión a 20-25°C durante 2 horas adicionales. Se recogieron los sólidos mediante filtración sobre un papel de filtro de polipropileno en un embudo Büchner con succión y se lavaron con una solución de diclorometano/heptano (2 x 100 ml, 20:80 v/v). Se secaron los sólidos a 60-65°C a vacío (10-30 torr) con purga de nitrógeno obteniendo 73,4 g (0,271 moles) de N-(5-acetyl-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (p.f. 112-114°C, rendimiento del 88,7%).

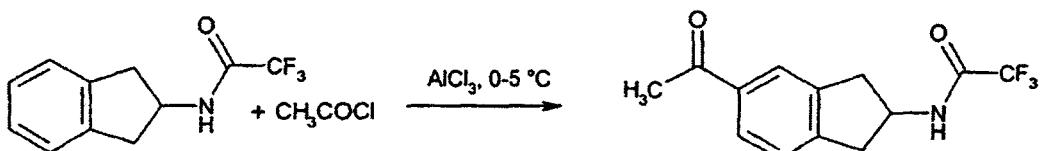
15 Alternativamente, se realiza la cristalización en tolueno en lugar de heptano.

Ejemplo 3

20 *Preparación de N-(5-acetyl-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida en cloruro de acetilo como disolvente, según la etapa (ii) del procedimiento de la invención*

30

35

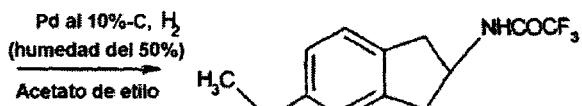


40 Se cargó un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 1 l, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, baño de refrigeración y una entrada-salida de nitrógeno, con cloruro de acetilo (205,5 g, 2,62 moles) y se enfrió hasta 0-5°C. Se añadió cloruro de aluminio en porciones (4 x 36,4 g [145,5 g, 1,09 moles]) a 0-5°C, mientras que se mantenía la temperatura interna inferior a 15°C. Se enfrió la suspensión hasta 0-5°C y se agitó durante 15 minutos. Se añadió N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (5 x 20 g, 0,436 moles) en porciones a lo largo de 40 minutos a intervalos de 10 minutos, mientras que se mantenía la temperatura a 0-10°C. Se agitó la solución color tostado resultante a 0-5°C durante 1 hora. A la solución se le añadió 400 ml de heptano, mientras que se mantenía la temperatura a 0-5°C. Se añadió la mezcla bifásica resultante a una mezcla a de 0°C a -5°C de HCl 1 N (650 ml) y acetato de isopropilo (125 ml) en un matraz de fondo redondo, de 3 bocas, de 5 l, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital y un baño de refrigeración, mientras que se mantenía la temperatura interna a 0-25°C a lo largo de un periodo de 20 minutos. Se aclaró el matraz de fondo redondo, de 5 l con cloruro de acetilo (20 ml), seguido por heptano (110 ml) y se añadió al lote. Se calentó la mezcla de reacción hasta 22-24°C a lo largo de un periodo de 30 minutos y entonces se calentó hasta 40-45°C y se agitó a 40-45°C durante 1 hora. Se enfrió la suspensión hasta 21-25°C y se agitó durante 1 hora. Se recogieron los sólidos mediante filtración usando un embudo Büchner con succión sobre un papel de filtro de polipropileno. Se lavó la torta de filtro con heptano (2 x 200 ml) seguido por HCl 1 N (350 ml) y agua desionizada (2 x 200 ml). Se secaron los sólidos a 60-65°C a vacío (10-30 torr) con purga de nitrógeno obteniendo 106,1 g (rendimiento del 90%) de N-(5-acetyl-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (p.f. 113-115°C).

Ejemplo 4

60 *Preparación de N-(5-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida, según la etapa (iii) del procedimiento de la invención*

65



ES 2 311 092 T3

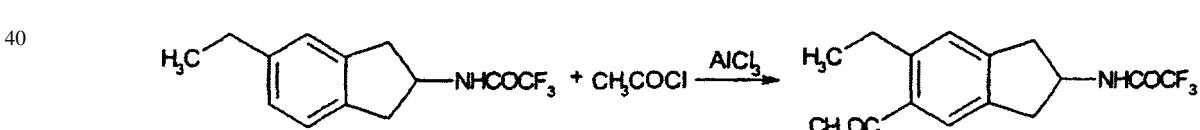
Se cargó un reactor Buchi de 1 l con N-(5-acetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (100 g, 368,7 mmoles), 10 g de Pd al 10%-C (humedad de agua del 50%) y acetato de etilo (350 ml) para obtener una suspensión. Se selló el reactor y se presurizó con N₂ hasta 40 psig (2,073 torr). Se purgó el N₂ y se repitió el procedimiento dos veces más. Se volvió a presurizar de nuevo el reactor con N₂ hasta 40 psig (2,073 torr) y se inició la agitación a 300 rpm. Se calentó la mezcla de reacción hasta 25°C y se mantuvo durante 10 minutos para estabilizar la temperatura. Se detuvo la agitación y se purgó el N₂. Se presurizó el reactor con H₂ hasta 40 psig (2,073 torr), que luego se purgó. Se repitió este procedimiento dos veces más y se volvió a presurizar el reactor con H₂ hasta 40 psig (2,073 torr). Se ajustó el regulador de la presión en línea para mantener 40 psig (2,073 torr) de H₂ dentro del reactor y se abrió la válvula de suministro de hidrógeno. Se inició la agitación a 450 rpm. Se agitó la mezcla de reacción heterogénea a 23-25°C y 450 rpm durante 4 horas. Se cerró la válvula de suministro de hidrógeno y se purgó el H₂. Se purgó el reactor tres veces con N₂ y se transfirió la mezcla de reacción a un matraz de filtración de 1 l. Se filtró la mezcla de reacción sobre una almohadilla de 15 g de Celite® (463CDH de PPO) en un embudo Büchner con succión y se guardó el filtrado. Se aclaró el recipiente del reactor con 210 ml de acetato de etilo y se filtró el filtrado a través de la almohadilla de Celite®. Se lavó la torta con 210 ml de acetato de etilo.

Se combinaron los filtrados y se transfirieron a un matraz de fondo redondo, de 4 bocas, de 2 l, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, embudo de adición, una entrada-salida de nitrógeno y una camisa de caleamiento. Se concentraron los filtrados combinados a vacío (150-200 mbar, 113-150 torr) a 35-40°C recogiendo aproximadamente 670 ml de disolvente para obtener aproximadamente 100 ml de una suspensión. Se añadió heptano, 870 ml, y se concentró la solución a vacío (100-150 mbar, 75-113 torr) a 35-40°C recogiendo aproximadamente 270 ml de disolvente para obtener aproximadamente 700 ml de una suspensión. Se añadió heptano (270 ml) y se concentró la suspensión a vacío (100-150 mbar, 75-113 torr) a 35-40°C recogiendo aproximadamente 270 ml de disolvente para obtener aproximadamente 700 ml de una suspensión. Se añadió heptano (270 ml) obteniendo aproximadamente 1000 ml de una suspensión. Se agitó la suspensión a 35-40°C durante 30 minutos. Se enfrió la suspensión hasta 20-25°C a lo largo de un periodo de 30 minutos con agitación eficaz. Se continuó la agitación a esta temperatura durante 2 horas adicionales. Se recogieron los sólidos mediante filtración sobre un papel de filtro de polipropileno en embudo Büchner con succión y se lavaron con heptano (100 ml) que contenía Stadis-450 al 0,003% (p/v) en dos porciones iguales de 50 ml cada una. Se secaron los sólidos a 60-65°C a vacío (13-40 mbar, 10-30 torr) con purga de nitrógeno obteniendo 87 g (rendimiento del 91%) de N-(5-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (p.f. 112-114°C).

Alternativamente, el disolvente de reacción en el ejemplo 4 es etanol en lugar de acetato de etilo y se usa agua en lugar de heptano para la cristalización.

Ejemplo 5

Preparación de N-(5-acetil-6-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida en cloruro de acetilo como disolvente, según la etapa (iv) del procedimiento de la invención



45 Se cargó un matraz de fondo redondo, de 4 bocas, de 250 ml, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, baño de refrigeración y una entrada-salida de nitrógeno, con cloruro de acetilo (37,68 g, 480 mmoles) y se enfrió hasta 0 ± 5°C. Se añadió cloruro de aluminio (13,33 g, 100 mmoles) en porciones de 4 x 3,33 g a 0 ± 5°C mientras que se mantenía la temperatura inferior a 15°C. Se enfrió la solución resultante hasta 0 ± 5°C y se agitó durante 5 minutos. Se añadió N-(5-acetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (10,29 g, 40 mmoles) en porciones de 5 x 2,06 g a lo largo de 40 minutos a intervalos de 10 minutos, mientras que se mantenía la temperatura a 0-10°C. Se agitó la solución de color tostado a 0 ± 5°C durante 30 minutos adicionales. Se añadió la solución a una mezcla enfriada previamente (0-5°C) de HCl 1 N (120 ml) y acetato de isopropilo (13 ml) en un matraz de fondo redondo, de 3 bocas, de 500 ml, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital y un baño de refrigeración, mientras que se mantenía la temperatura a 0-25°C a lo largo de un periodo de 20 minutos. Se aclaró el matraz de fondo redondo, de 250 ml con 3 ml de cloruro de acetilo seguido por 13 ml de heptano y se añadió al lote. Se calentó la suspensión resultante hasta 40-45°C a lo largo de un periodo de 30 minutos y luego se agitó durante 1 hora adicional. Se añadió heptano (39 ml) y se agitó la suspensión a 40-45°C durante 15 minutos adicionales. Se enfrió la suspensión hasta 20-25°C y se agitó durante 1 hora. Se recogieron los sólidos mediante filtración usando un embudo Büchner con succión sobre papel de filtro de polipropileno. Se lavó la torta de filtro con 2 x 10 ml de heptano/acetato de isopropilo (80:20 v/v), seguido por HCl 1 N (36 ml) y agua desionizada (2 x 25 ml). Se secaron los sólidos a 60-65°C a vacío (13-40 mbar, 10-30 torr) con purga de nitrógeno obteniendo 11,3 g (rendimiento del 94%) de N-(5-acetil-6-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (p.f. 124-127°C).

ES 2 311 092 T3

Ejemplo 6

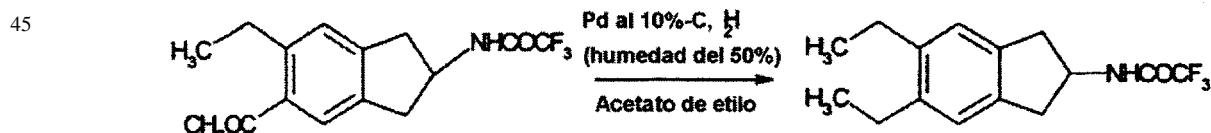
Preparación de N-(5-acetyl-6-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida con un disolvente halogenado, diclorometano, según la etapa (iv) del procedimiento de la invención

- 5 Se cargó un matraz de fondo redondo, de 4 bocas, de 2 l, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, embudo de adición, una entrada-salida de nitrógeno y un baño de calentamiento-refrigeración con cloruro de aluminio (194,4 g, 1457,7 mmoles) y diclorometano (525 ml). Se agitó la mezcla para dar una suspensión y se enfrió hasta $0 \pm 5^\circ\text{C}$ a lo largo de un periodo de 15 minutos. Se añadió cloruro de acetilo (137,3 g, 1749,2 mmoles) a lo largo de un
 10 periodo de 30 minutos mientras que se mantenía a $0 \pm 5^\circ\text{C}$. Se obtuvo una suspensión, que se agitó a esta temperatura durante 15 minutos adicionales. Se añadió N-(5-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (5 x 30,0 g, 583,1 mmoles) mientras que se mantenía a $0 \pm 5^\circ\text{C}$. Se obtuvo una solución cuando se añadió aproximadamente la mitad de la acetamida. Se añadió diclorometano (75 ml) para eliminar mediante lavado cualquier sólido que se pegase a la pared del matraz. Se agitó la solución a $0\text{--}5^\circ\text{C}$ durante 1 hora adicional.
 15
 20 Se cargó un matraz de fondo redondo, de 4 bocas, de 3 l, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, embudo de adición, una entrada-salida de nitrógeno y un baño de calentamiento-refrigeración con ácido clorhídrico 1 N (1000 ml) y se enfrió hasta $0\text{--}5^\circ\text{C}$. Se añadió la mezcla de reacción (que se mantiene a $0\text{--}5^\circ\text{C}$) a esta solución de ácido clorhídrico a lo largo de un periodo de 45 minutos mientras que se mantenía la temperatura inferior a 25°C . Se añadió diclorometano (2 x 90 ml) para aclarar el matraz de reacción y el conducto de transferencia y entonces se combinó con la mezcla extinguida. Se obtuvo una solución bifásica. Se separó la fase orgánica y se guardó. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (150 ml). Se separó la fase orgánica. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con agua (500 ml).
 25 Se separó la fase orgánica y se transfirió a un matraz de fondo redondo, de 4 bocas, de 2 l, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, embudo de adición, una entrada-salida de nitrógeno y una camisa de calentamiento. Se concentró la fase orgánica a presión atmosférica a $40 \pm 3^\circ\text{C}$ recogiendo aproximadamente 700 ml de disolvente para obtener aproximadamente 340 de una solución. Se añadió heptano (1125 ml) a lo largo de un periodo de 15 minutos mientras que se mantenía la temperatura a $40\text{--}50^\circ\text{C}$ (reflujo suave) con agitación eficaz. Precipitó un sólido. Se agitó la solución resultante a $55 \pm 3^\circ\text{C}$ (reflujo suave) durante 30 minutos adicionales. Se enfrió la suspensión hasta $20\text{--}25^\circ\text{C}$ a lo largo de un periodo de 1 hora con agitación eficaz. Se agitó la suspensión a $20\text{--}25^\circ\text{C}$ durante 2 horas adicionales. Se recogieron los sólidos mediante filtración sobre un papel de filtro de polipropileno en un embudo Büchner con succión y se lavaron con 2 x 100 ml de heptano/diclorometano (5:1, v/v). Se secaron los sólidos a $60\text{--}65^\circ\text{C}$ a vacío (13-40 mbar, 10-30 torr) con purga de nitrógeno obteniendo 165,1 g (rendimiento del 94%) de N-(5-acetyl-6-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (p.f. 124-127°C).
 30
 35

Alternativamente, la cristalización en el ejemplo 6 se realiza con una mezcla de etanol/agua 1:1 en lugar de heptano.

Ejemplo 7

Preparación de N-(5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida según la etapa (v) del procedimiento de la invención



- Se carga un reactor Buchi de 1 l con 160 g (534,6 mmoles) de N-(5,6-acetyl-6-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida, Pd al 10%-C (humedad de agua del 50%) (16 g) y acetato de etilo (560 ml) para obtener una suspensión. Se selló el reactor y entonces se presurizó con N_2 hasta 40 psig (2,073 torr), que luego se purgó. Se repitió este procedimiento dos veces más. Se volvió a presurizar el reactor con N_2 hasta 40 psig (2,073 torr) y se inició la agitación a 650 rpm. Se calentó la mezcla de reacción hasta 25°C y se mantuvo durante 10 minutos para estabilizar la temperatura. Se detuvo la agitación y se purgó el N_2 . Se presurizó el reactor con H_2 hasta 40 psig (2,073 torr) y luego se purgó. Se repitió este procedimiento dos veces más. Se volvió a presurizar el reactor con H_2 hasta 40 psig (2,073 torr) y se ajustó el regulador de la presión en línea para mantener 40 psig (2,073 torr) de H_2 . Se abrió la válvula de suministro de hidrógeno y se inició la agitación a 650 rpm. Se agitó la mezcla de reacción heterogénea a $20\text{--}25^\circ\text{C}$ y 650 rpm durante 2 horas. Se calentó la mezcla de reacción hasta $45\text{--}50^\circ\text{C}$ a lo largo de un periodo de 30 minutos. Se agitó la mezcla a esa temperatura durante 3 horas adicionales. Se agitó la mezcla de reacción y se enfrió hasta $20\text{--}25^\circ\text{C}$ a lo largo de un periodo de 30 minutos. Se cerró la válvula de suministro de hidrógeno y se purgó el H_2 . Se purgó el reactor tres veces con N_2 . Se transfirió la mezcla de reacción a un matraz de filtración de 1 l. Se filtró la mezcla de reacción sobre una almohadilla de 24 g de Celite® en un embudo Büchner con succión. Se guardó el filtrado. Se aclaró el reactor con acetato de etilo (336 ml) que se filtró a través de la almohadilla de Celite®. Se lavó la torta con 336 ml de acetato de etilo. Se combinaron los filtrados y se transfirieron a un matraz de fondo redondo, de 4 bocas, de 5 L, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, embudo de adición, una entrada-salida de nitrógeno y una

camisa de calentamiento. Se concentraron los filtrados a vacío (150-200 mbar, 113-150 torr) a 35-40°C recogiendo aproximadamente 1140 ml de disolvente para obtener aproximadamente 240 ml de una suspensión. Se añadió heptano (1400 ml) y se concentró la suspensión a vacío (120-180 mbar, 90-135 torr) a 35-40°C recogiendo aproximadamente 680 ml de disolvente para obtener aproximadamente 960 ml de una suspensión. Se añadió heptano (1.600 ml) para 5 obtener aproximadamente 2.560 ml de una suspensión. Se agitó la suspensión a 45-50°C durante 3 horas. Se enfrió la suspensión hasta 20-25°C a lo largo de un periodo de 1 hora con agitación eficaz y se agitó a esta temperatura durante 2 horas adicionales. Se recogieron los sólidos mediante filtración sobre un papel de filtro de polipropileno en un embudo Büchner con succión y se lavaron con heptano (2 x 250 ml) que contenía Stadis-450 (003% v/v). Se secaron los sólidos 10 a 60-65°C a vacío (13-40 mbar, 10-30 torr) con purga de nitrógeno obteniendo 133,5 g (rendimiento del 87,5%) de N-(5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida.

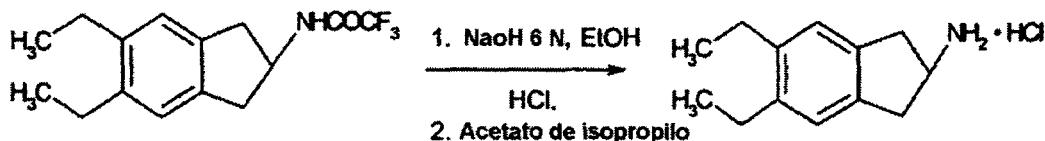
Alternativamente, el disolvente de reacción en el ejemplo 7 es etanol en lugar de acetato de etilo, y se usa agua en lugar de heptano para la cristalización.

15 Ejemplo 8

Preparación de monoclorhidrato de 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina según la etapa (vi) y la etapa (vii) del procedimiento de la invención

20

25



Se cargó un matraz de fondo redondo, de 4 bocas, de 2 l, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, embudo de adición, una entrada-salida de nitrógeno y un baño de calentamiento-refrigeración, con N-(5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (100 g, 350,5 mmoles), etanol 200 Proof (500 ml) y NaOH 6 N (500 ml). Se agitó la mezcla bajo flujo de nitrógeno para dar una solución y se calentó hasta 78 ± 3°C a lo largo de un periodo de 30 minutos para lograr un reflujo suave. Se agita la solución a esta temperatura durante una hora adicional. Se enfrió la solución hasta 30-35°C. Se concentra la solución a vacío (60-150 mbar, 45-113 torr) a 35 ± 5°C recogiendo 30 aproximadamente 520 ml de disolvente para obtener aproximadamente 485 ml de una mezcla bifásica (una fase de aceite flotando sobre una fase acuosa). Se enfriá esta mezcla hasta 20-25°C. Se añadió acetato de isopropilo (500 ml) 35 se mezcló durante 5 minutos. Se separó la fase orgánica y se guardó. Se extrajo la fase acuosa con acetato de isopropilo (500 ml) y se separó la fase orgánica. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con 300 ml de agua.

Se separó la fase orgánica y se concentró a vacío (50-150 mbar, 38-113 torr) a 35 ± 5°C recogiendo aproximadamente 230 ml de disolvente para obtener aproximadamente 800 ml de una solución. Se añadió esta solución a 250 ml de HCl 2 N en acetato de isopropilo (preparado disolviendo 18,3 g de gas cloruro de hidrógeno en 250 ml de acetato de isopropilo) a lo largo de un periodo de 40 minutos mientras que se mantenía la temperatura a 25 ± 5°C. Se forman inmediatamente sólidos. Se agita la suspensión a 20-25°C durante 2 horas. Se recogieron los sólidos mediante filtración sobre un papel de filtro de polipropileno en un embudo Büchner con succión y se lavaron con acetato de isopropilo (2 x 100 ml). Se secaron los sólidos a 60-65°C a vacío (13-40 mbar, 10-30 torr) con purga de nitrógeno 40 obteniendo 78,3 g de monoclorhidrato de 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina bruta.

Se cargó un matraz de fondo redondo, de 4 bocas, de 2 l, equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, embudo de adición, una entrada-salida de nitrógeno y un baño de calentamiento-refrigeración, con 78 g de monoclorhidrato de 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina bruto y 624 ml (8 veces el peso del sólido bruto) de etanol 200 Proof. Se agitó la suspensión y se calentó hasta 78 ± 3°C para lograr un reflujo suave. Se obtuvo una solución. Se añadió acetato de isopropilo (624 ml) mientras que se mantenía la temperatura a 78 ± 3°C. Se forma un precipitado. Se agitó la suspensión resultante a esta temperatura durante 1 hora adicional. Se enfrió la suspensión hasta 20-25°C a lo 50 largo de un periodo de 2 horas con agitación eficaz. Se agitó la suspensión a 20-25°C durante 2 horas adicionales. Se recogieron los sólidos mediante filtración sobre un papel de filtro de polipropileno en un embudo Büchner con succión y se lavaron con acetato de isopropilo/etanol (70:30 v/v, 2 x 100 ml). Se secaron los sólidos a 60-65°C a vacío (13-40 mbar, 10-30 torr) con purga de nitrógeno obteniendo 70,8 g (rendimiento del 89%) de monoclorhidrato de 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina (p.f. >250°C).

60

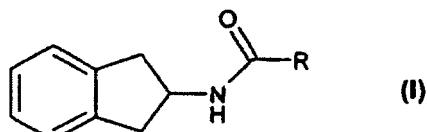
65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina que comprende:

- 5 (i) proteger el grupo amino de 2-aminoindano con un grupo acilo en presencia de un disolvente orgánico para formar un compuesto de fórmula (I)

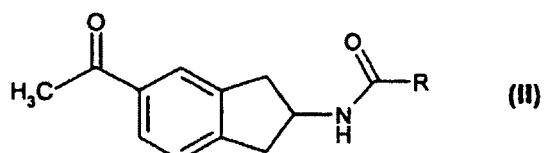
10



15

- (ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con haluro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (II)

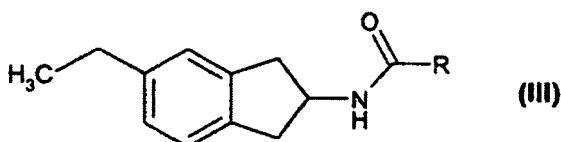
20



25

- (iii) tratar el compuesto de fórmula (II) con un agente reductor en presencia de un catalizador y un disolvente orgánico para formar un compuesto de fórmula (III)

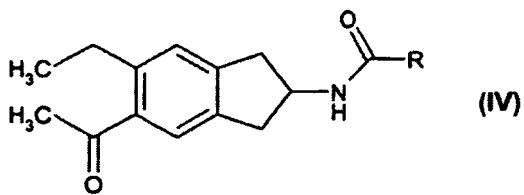
30



35

- (iv) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con haluro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (IV)

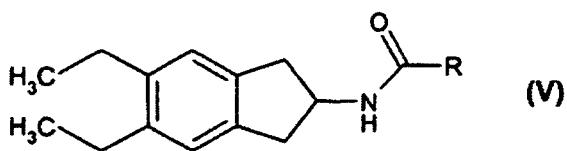
45



55

- (v) tratar el compuesto de fórmula (IV) con un agente reductor en presencia de un catalizador y un disolvente orgánico para formar un compuesto de fórmula (V)

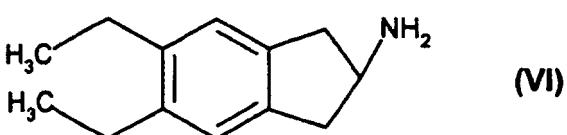
50



60

- (vi) hidrolizar el compuesto de fórmula (V) en presencia de una base para formar 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina de fórmula (VI)

65



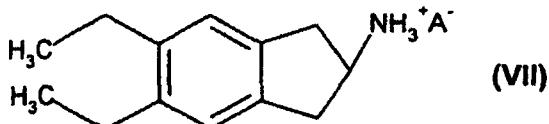
en la que R se selecciona del grupo que consiste en un alquilo, arilo, alcoxilo, alquenilo, cicloalquilo, benzocicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, compuesto heterocíclico, heteroarylalquilo y haloalquilo.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida; el compuesto de fórmula (II) es N-(5-acetyl-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida; el compuesto de fórmula (III) es N-(5-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida; el compuesto de fórmula (IV) es N-(5-acetyl-6-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida; y el compuesto de fórmula (V) es N-(5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, que comprende adicionalmente la etapa (vii) tratar el compuesto de fórmula (VI) con un ácido para formar un compuesto de fórmula (VII)

10

15



en la que A^- es un anión, preferiblemente Cl^- .

20 4. Procedimiento para preparar 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina que comprende:

- (i) hacer reaccionar 2-aminoindano con trifluoroacetato de etilo en un éster de ácido acético para formar N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;
- (ii) hacer reaccionar N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida con haluro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis para formar N-(5-acetyl)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;
- (iii) reducir el grupo acetilo de N-(5-acetyl-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida con gas hidrógeno en presencia de un catalizador en un éster de ácido acético para formar N-(5-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;
- (iv) hacer reaccionar N-(5-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida con haluro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis para formar N-(5-acetyl-6-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;
- (v) reducir el grupo acetilo de N-(5-acetyl-6-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida con gas hidrógeno en presencia de un catalizador en un éster de ácido acético para formar N-(5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida; e
- (vi) hidrolizar N-(5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida en presencia de una base para formar 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el haluro de acetilo, preferiblemente cloruro de acetilo, es un reactivo y un disolvente en la etapa (ii) y/o en la etapa (iv).

45

6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el ácido de Lewis se selecciona independientemente del grupo que consiste en BF_3 , $AlCl_3$, $TiCl_4$, $SnCl_4$, BCl_3 , $(C_2H_5)_2AlCl$ y $C_2H_5AlCl_2$.

50

55

7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 6, en el que en la etapa (i) el disolvente orgánico es un éster de ácido acético, preferiblemente acetato de isopropilo, en la etapa (ii) el disolvente orgánico es diclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,2-diclorobenceno, un líquido iónico, preferiblemente un haluro de dialquilimidazolio, o un haluro de acetilo, preferiblemente cloruro de acetilo, en la etapa (iii) el disolvente orgánico es un éster de ácido acético, preferiblemente acetato de isopropilo, o un alcohol, preferiblemente etanol, en la etapa (iv) el disolvente orgánico es diclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,2-diclorobenceno, un líquido iónico, preferiblemente un haluro de dialquilimidazolio, o un haluro de acetilo, preferiblemente cloruro de acetilo, en la etapa (v) el disolvente orgánico es un éster de ácido acético, preferiblemente acetato de etilo, o un alcohol, preferiblemente etanol, y en la etapa (vi) la hidrólisis se lleva a cabo en un disolvente que es agua, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o un alcohol, preferiblemente etanol.

60

8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que en las etapas (iii) y (v) el agente reductor es gas hidrógeno y el catalizador es paladio sobre carbono.

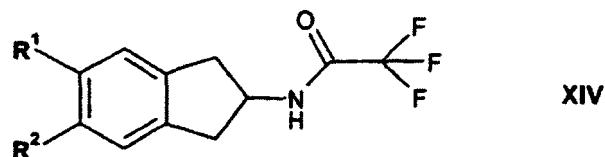
65

9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la temperatura en la etapa (i) es de desde -10°C hasta 100°C; la temperatura en la etapa (ii) es de desde -10°C hasta 30°C; la temperatura en la etapa (iii) es de desde 10°C hasta 60°C; la temperatura en la etapa (iv) es de desde -10°C hasta 30°C; la temperatura en la etapa (v) es de desde 10°C hasta 100°C; y la temperatura en la etapa (vi) es de desde 10°C hasta 100°C.

ES 2 311 092 T3

10. Procedimiento para preparar 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina que comprende hidrolizar un compuesto de fórmula (V) tal como se definió en la reivindicación 1 en presencia de una base, preferiblemente hidróxido de sodio, y recuperar el producto en forma libre o en forma de una sal del mismo.

5 11. Compuesto de fórmula



15 en la que (a) R¹ es acetilo y R² es hidrógeno; o (b) R¹ es etilo y R² es hidrógeno; o (c) R¹ es etilo y R² es acetilo; o (d) R¹ y R² son cada uno etilo.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65