



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 806 460**

⑮ Int. Cl.:

**C07D 211/60** (2006.01)  
**A01N 43/42** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2016 PCT/IB2016/052169**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **19.10.2017 WO17178868**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2016 E 16717473 (9)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 3442944**

---

⑮ Título: **Proceso para la preparación de derivados de 4-aminoindano y amidas de aminoindano relacionadas**

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.02.2021**

⑦ Titular/es:

**STICHTING I-F PRODUCT COLLABORATION (100.0%)  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam, NL**

⑧ Inventor/es:

**BELLANDI, PAOLO;  
ZANARDI, GIAMPAOLO;  
DATAR, RAVINDRA VITTHAL;  
DEVARAJAN, CHOCKALINGAM;  
MURALI, SWAMYNATHAN y  
SWAMY, NARAYANA**

⑨ Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 806 460 T3**

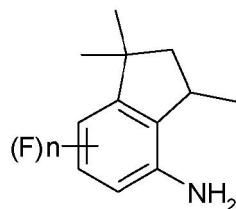
---

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

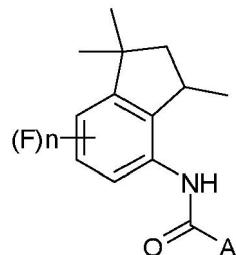
Proceso para la preparación de derivados de 4-aminoindano y amidas de aminoindano relacionadas

- 5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de derivados de 4-aminoindano de Fórmula (I)



(I) .

- 10 La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de amidas de aminoindano de Fórmula (II), que tienen una actividad fungicida, a partir de un producto intermedio de derivado de 4-aminoindano de Fórmula (I) obtenido a través del proceso mencionado anteriormente.



(II)

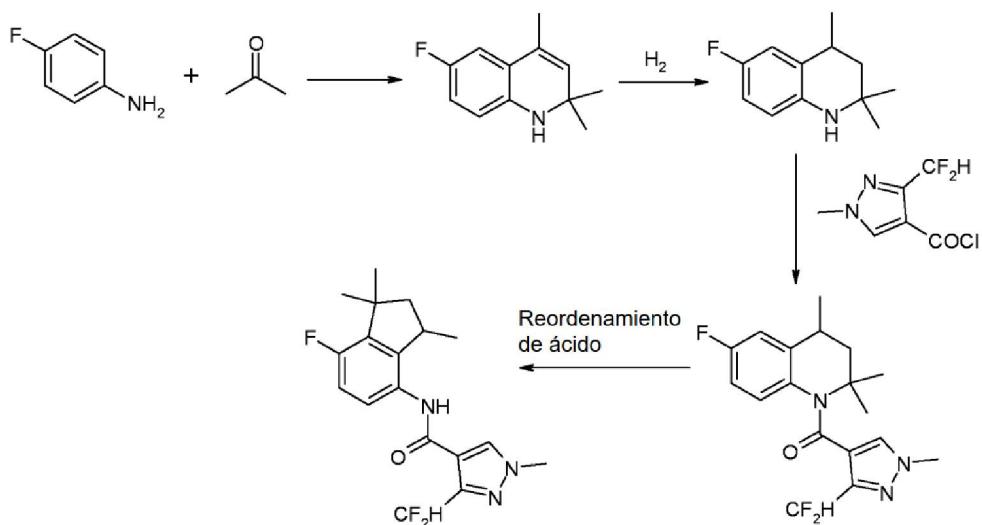
- 15 Antecedentes de la invención

Las amidas de aminoindano, así como los procesos para la preparación de las mismas, se han indicado ampliamente en la técnica anterior, tal como en los documentos JP1070479, JP1117864, JP1313402, JP2157266, JP2249966, JP3077381, JP62096471, EP199822, EP256503, EP276177, EP280275, EP569912, US5093347, 20 WO01/53259, WO2004/018438, WO2004/039789, WO2004/072023, WO2004/103975, WO2005/075452, WO2012/084812 y WO2013/186325.

En particular, el documento WO2013/186325 desvela que el compuesto 3-difluorometil-N-(7-fluoro-1,1,3-trimetil-4-indanil)-1-metil-4-pirazolcarboxamida se puede preparar en cuatro etapas a partir de 4-fluoroanilina y acetona. Estos dos compuestos se condensan en primer lugar en conjunto para formar una dihidroquinolina sustituida, que se hidrogena, a continuación, para proporcionar la tetrahidroquinolina correspondiente. La tetrahidroquinolina se hace reaccionar, a continuación, con un derivado de ácido carboxílico de pirazol y el compuesto resultante se somete a un reordenamiento de ácido para proporcionar el derivado de amida de aminoindano correspondiente. La preparación de 4 etapas se indica, a continuación, en el Esquema 1.

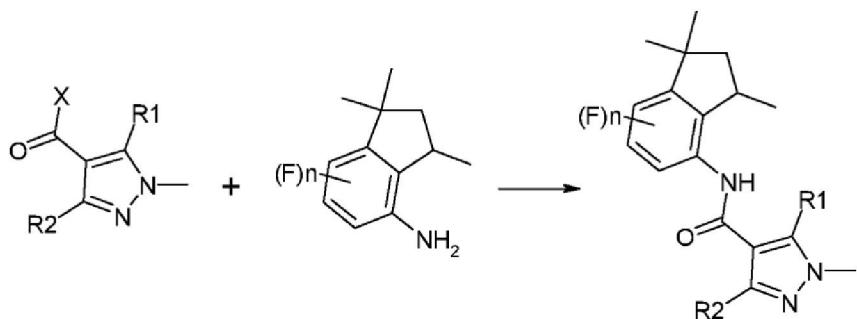
30

Esquema 1



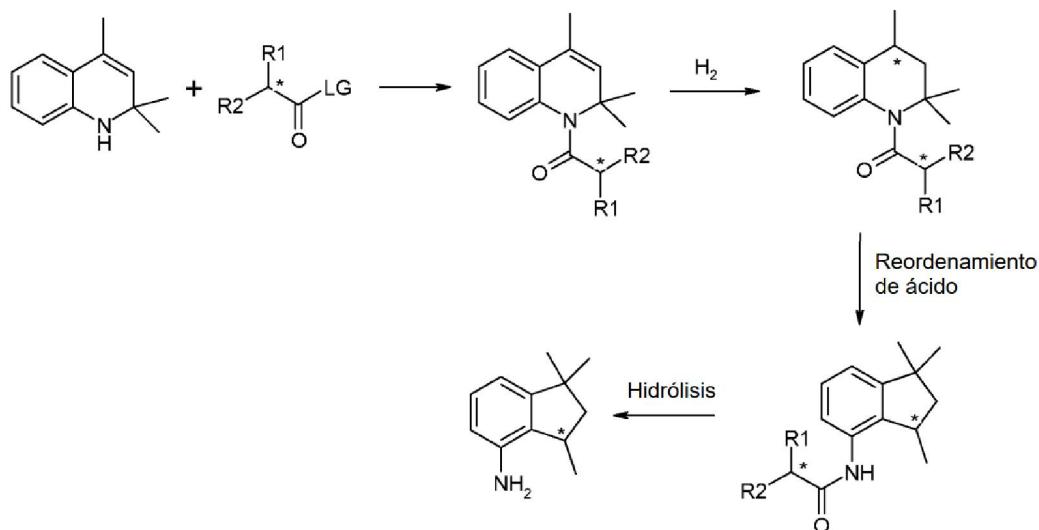
- 5 Sin embargo, dicho proceso no es satisfactorio, dado que, desde un punto de vista químico, la amina secundaria en el anillo de tetrahidroquinolina es bastante difícil de acilar; por lo tanto, se necesitan condiciones de reacción forzadas, tales como la adición de un exceso de una base y el uso de un disolvente orgánico clorado, para obtener la tetrahidroquinolina de acilo correspondiente. Además, los rendimientos globales de este proceso son relativamente bajos y conducen a una pérdida significativa del derivado de cloruro de ácido de pirazol, que es un material costoso.
- 10 También se sabe que los derivados de 4-aminoindano se pueden usar como productos intermedios clave para la sintetización del derivado de amida de aminoindano. Un ejemplo de tal síntesis se puede hallar en el documento EP199822, que desvela que los derivados de amida de aminoindano se pueden obtener a través de una reacción de condensación entre un haluro de ácido carboxílico de pirazol y un derivado de 4-aminoindano, tal como se indica, a continuación, en el Esquema 2.

Esquema 2



- 15 Sin embargo, en el documento EP199822 no hay ninguna indicación sobre la vía sintética para la preparación del derivado de 4-aminoindano.
- 20 Pocos documentos de la técnica anterior describen realmente un proceso para la preparación de tales derivados de 4-aminoindano.
- 25 Por ejemplo, el documento EP654464 desvela que los derivados de 4-aminoindano en forma enriquecida diastereoisoméricamente se pueden obtener en cuatro etapas, tal como se indica en el Esquema 3: i) condensación entre una dihidroquinolina y un derivado de ácido carboxílico que tiene tanto un centro quiral (indicado con \* en el Esquema, a continuación) como un grupo saliente terminal LG; ii) hidrogenación catalítica para proporcionar la tetrahidroquinolina correspondiente; iii) adición de un ácido fuerte para obtener el derivado de 4-aminoindano correspondiente; y iv) hidrólisis del enlace de amida.

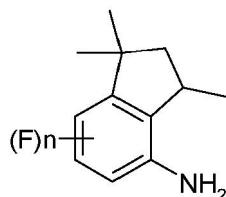
Esquema 3



- 5 Sin embargo, el proceso mencionado anteriormente para la preparación de los derivados de 4-aminoindano no es satisfactorio desde un punto de vista industrial, dado que este requiere usar un disolvente diferente para cada etapa (es decir, tetrahidrofurano, metanol y ácido sulfúrico + agua + ácido acético en el Ejemplo 1, Vía N. 1, página 9). Por lo tanto, se han de realizar operaciones adicionales al final de cualquier etapa de reacción individual con el fin de evitar, por ejemplo, la contaminación de la mezcla de reacción posterior mediante un producto químico o disolvente restante.
- 10 Además, la dihidroquinolina de acilo y la tetrahidroquinolina correspondiente son escasamente solubles en disolventes apolares, tales como hidrocarburos alifáticos. Por consiguiente, con el fin de convertir completamente la dihidroquinolina de acilo en la tetrahidroquinolina correspondiente, se requieren temperaturas de reacción más altas o la dilución de la mezcla de reacción.
- 15 Por lo tanto, resulta deseable proporcionar un proceso más fácil para la preparación de derivados de aminoindano, en particular, amidas de aminoindano a gran escala, lo que reduciría los costes y tiempos de producción.

20 Descripción de la invención

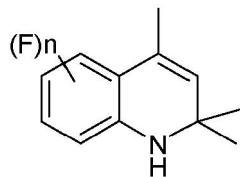
- Actualmente, se ha hallado, sorprendentemente, que, mediante la inversión de las etapas de hidrogenación y condensación del proceso desvelado en el documento EP654464, resulta posible preparar derivados de 4-aminoindanos y las amidas de aminoindano correspondientes de una manera más sencilla y rentable.
- 25 Por lo tanto, un primer objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de derivados de 4-aminoindano de Fórmula (I), sales y enantiómeros de los mismos



( I )

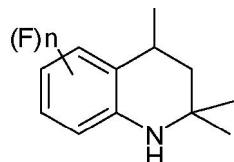
- 30 que comprende las siguientes etapas:

- a) hidrogenar una 1,2-dihidroquinolina de Fórmula (IV)



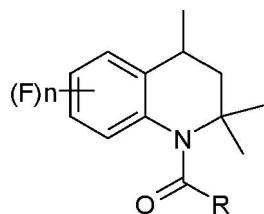
( IV )

para dar una tetrahidroquinolina correspondiente de Fórmula (V)



(V)

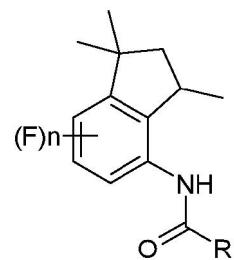
b) acilar la tetrahidroquinolina de Fórmula (V) con un derivado de ácido carboxílico de Fórmula  $RC(O)LG$  para proporcionar un compuesto de derivado de acilo de Fórmula (VI)



10

(VI)

c) reordenar el compuesto de derivado de acilo de Fórmula (VI) en condiciones ácidas para dar un compuesto de indano de acilo de Fórmula (VII)



15

(VII)

d) hidrolizar el grupo acilo del compuesto de indano de acilo de Fórmula (VII) para proporcionar el 4-aminoindano deseado de Fórmula (I),  
en donde, en dichas Fórmulas:

20

- $n$  es un número entero seleccionado dentro del intervalo de 0 a 3;
  - $R$  es un grupo alquilo  $C_1$ - $C_6$ , un grupo arilo  $C_6$ - $C_{10}$ , estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más de: grupo alquilo  $C_1$ - $C_6$ , átomo de halógeno;
  - $LG$  es un grupo saliente seleccionado de: (i) un grupo hidroxi; (ii) un átomo de halógeno; (iii) un grupo alquilsulfoniloxi  $C_1$ - $C_6$ ; (iv) un grupo arilsulfoniloxi  $C_6$ - $C_{10}$ ; (v) un grupo  $R_aCOO$ , en donde  $R_a$  es un grupo alquilo  $C_1$ - $C_6$ , estando los grupos (iii)-(v) opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

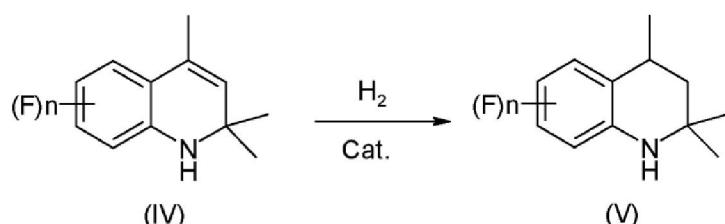
El proceso objeto de la presente invención comprende al menos las cuatro etapas indicadas anteriormente, que se llevan a cabo en el orden indicado.

Tal como lo demuestran los datos experimentales incluidos en la presente descripción, el solicitante ha hallado, sorprendentemente, que mediante la inversión de las etapas de hidrogenación y condensación (acilación) del proceso desvelado en el documento EP654464, resulta posible usar solo un tipo de disolvente orgánico (por ejemplo, un hidrocarburo alifático, tal como heptano) en todo el proceso de producción de los derivados de 4-aminoindano de Fórmula (I), simplificando, por tanto, el proceso y reduciendo sus costes y tiempos de producción.

Además, el proceso de preparación de acuerdo con la presente invención se puede llevar a cabo, ventajosamente, mediante la realización de las Etapas (a) a (c) sin ser necesario aislar y/o purificar los productos intermedios de las Fórmulas (VI) y (VII) al final de sus respectivas etapas de formación.

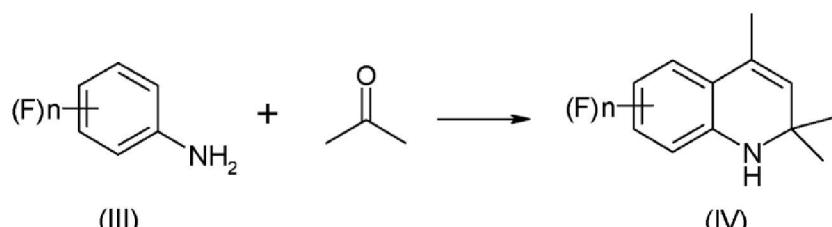
La presente invención proporciona, por tanto, una ruta más rentable para la preparación de derivados de 4-aminoindano de Fórmula (I), así como de otros compuestos de interés industrial y comercial, que se preparan típicamente a partir de estos derivados de 4-aminoindano, tales como las amidas de aminoindano de Fórmula (II), que se pueden usar como fungicidas. De acuerdo con el proceso actualmente reivindicado, en la Etapa (a) una 1,2-dihidroquinolina de Fórmula (IV) se somete en primer lugar a hidrogenación catalítica, tal como se indica, a continuación, en el Esquema 4.

Esquema 4



El compuesto de Fórmula (IV) está disponible en el mercado o se puede preparar, por ejemplo, tal como se describe en *Organic Synthesis*, vol. III, página 329. De acuerdo con un aspecto preferido de la presente invención, un derivado de anilina de Fórmula (III) se condensa con acetona en presencia de un catalizador ácido para proporcionar la dihidroquinolina correspondiente de Fórmula (IV), tal como se indica, a continuación, en el Esquema 5.

Esquema 5



El derivado de anilina de Fórmula (III) se hace reaccionar con acetona, en una cantidad comprendida entre 1 y 15 equivalentes molares, preferentemente entre 3 y 10 equivalentes molares, más preferentemente entre 4 y 7 equivalentes molares, con respecto a la anilina de partida de Fórmula (III).

Preferentemente, la acetona se añade a dicho derivado de anilina de Fórmula (III) durante un tiempo comprendido entre 1 y 15 horas, más preferentemente entre 2 y 12 horas, incluso más preferentemente entre 5 y 10 horas. A la mezcla así formada, se añade un catalizador ácido, preferentemente un catalizador ácido seleccionado de un ácido orgánico, un ácido inorgánico o una mezcla de los mismos. Los ejemplos no limitantes de catalizadores ácidos adecuados de acuerdo con la presente invención son: ácido metanosulfónico, ácido paratoluenosulfónico, ácido acético, ácido tetrafluobórico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o mezclas de los mismos.

Los catalizadores ácidos más preferidos se seleccionan de ácido tetrafluobórico y ácido paratoluenosulfónico.

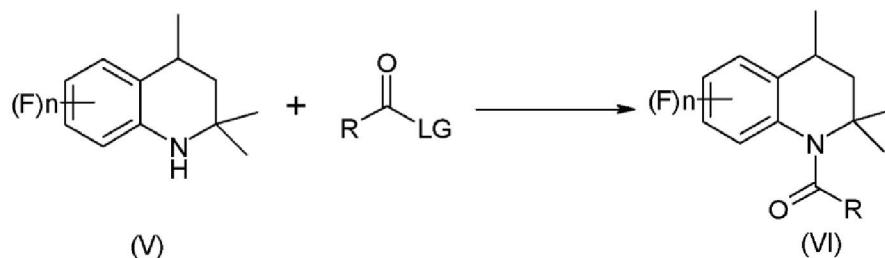
Durante la adición de la acetona al derivado de anilina de Fórmula (III), la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura comprendida entre 80 °C y 200 °C, preferentemente entre 100 °C y 180 °C, más preferentemente entre 125 °C y 145 °C.

Cuando se completa la reacción, el derivado de dihidroquinolina de Fórmula (IV) así obtenido se puede aislar y

purificar de acuerdo con métodos bien conocidos por aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, la mezcla de reacción se puede someter a tratamiento con una base, tal como una base inorgánica, para retirar la acidez libre y se puede extraer mediante su mezclado con un disolvente orgánico ligeramente miscible o inmiscible con agua. El producto de 1,2-dihidroquinolina deseado se puede recuperar, por ejemplo, mediante destilación fraccionada.

- 5 De acuerdo con un aspecto preferido de la presente invención, el derivado de anilina residual de Fórmula (III) también se puede recuperar mediante destilación fraccionada y se puede usar de nuevo, ventajosamente, en el lote de producción posterior.
- 10 De acuerdo con la presente invención, en la Etapa (a), el compuesto de Fórmula (IV) se disuelve en un disolvente orgánico, preferentemente se añade un disolvente orgánico polar y un catalizador de metal a la mezcla de reacción. Dicho catalizador de metal es, preferentemente, un catalizador heterogéneo, más preferentemente, seleccionado de paladio sobre carbón vegetal, hidróxido de paladio sobre carbón vegetal, níquel Raney y óxido de platino; incluso más preferentemente, el catalizador de metal es paladio sobre carbón vegetal.
- 15 De acuerdo con la presente invención, la carga de catalizador está comprendida entre el 0,05 y el 0,7 %, preferentemente comprendida entre el 0,1 y el 0,6 %, más preferentemente la carga es de aproximadamente el 0,5 %, con respecto a la cantidad molar de dihidroquinolina de Fórmula (IV).
- 20 Los ejemplos no limitantes de disolventes que se pueden usar en la reacción de hidrogenación son: hidrocarburos alifáticos o cicloalifáticos (por ejemplo, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, heptano), hidrocarburos clorados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno), alcoholes y glicoles (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, etilen glicol), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo) o mezclas de los mismos.
- 25 Entre estos, los disolventes preferidos son: hidrocarburos alifáticos, tales como hexano y heptanos; hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno y dicloroetano; alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol; tolueno; acetato de etilo.
- 30 30 El heptano, dicloroetano, metanol y tolueno son particularmente preferidos.
- 35 Dentro del significado de la presente invención, el término "heptano" se refiere a n-heptano o a una mezcla de isómeros.
- 35 Tal como conoce bien la persona experta, la reacción de hidrogenación de la Etapa a) se puede llevar a cabo a una presión mayor de 100 kPa (1 bar) o a presión atmosférica.
- 40 Preferentemente, la Etapa a) de la presente invención se lleva a cabo a presión atmosférica.
- 40 Cuando la Etapa a) se lleva a cabo a presión atmosférica, la carga de catalizador es preferentemente de aproximadamente el 0,5 % y la mezcla de reacción se deja reaccionar durante un tiempo comprendido preferentemente entre 1 y 5 horas a temperatura ambiente.
- 45 Cuando la Etapa a) se lleva a cabo a una sobrepresión de hidrógeno, dicha sobrepresión preferentemente está comprendida entre 500 y 900 kPa (5 y 9 bares).
- 50 Cuando la Etapa a) se lleva a cabo a una sobrepresión de hidrógeno, la carga de catalizador está comprendida preferentemente entre el 0,1 y el 0,6 % y la mezcla de reacción se deja reaccionar durante un tiempo comprendido preferentemente entre 10 y 18 horas a una temperatura comprendida preferentemente entre 35 y 50 °C.
- 55 Al final de la Etapa (a), el catalizador se recupera y se usa de nuevo preferentemente en lotes de producción posteriores.
- 60 Preferentemente, la tetrahidroquinolina de Fórmula (V) obtenida en la Etapa a) de hidrogenación se aísla de la mezcla de reacción mediante métodos bien conocidos por aquellos expertos en la materia, por ejemplo, mediante concentración de disolvente.
- 60 Preferentemente, el compuesto aislado de Fórmula (V) no se purifica y se usa como tal en la etapa posterior del proceso.
- La Etapa b) de acilación se realiza mediante la adición de un derivado de ácido carboxílico de Fórmula  $RC(O)LG$  a la tetrahidroquinolina de Fórmula (V), tal como se indica, a continuación, en el Esquema 6.

### Esquema 6



en el que:

- 5 - R es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, estando estos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más de: grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, átomos de halógeno;

- LG es un grupo saliente seleccionado de: (i) un grupo hidroxilo; (ii) un átomo de halógeno; (iii) un grupo alquilsulfoniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; (iv) un grupo arilsulfoniloxi C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>; (v) un grupo R<sub>a</sub>COO, en donde R<sub>a</sub> es grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, estando los grupos (iii)-(v) opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

10 Preferentemente, el derivado de ácido carboxílico se añade en una cantidad comprendida entre el 5 y el 30 %, más preferentemente entre el 10 y el 25 %, con respecto a la cantidad molar de la tetrahidroquinolina de partida de Fórmula (V). De acuerdo con un aspecto más preferido, el derivado de ácido carboxílico se selecciona de cloruro de acetilo y anhídrido acético, incluso más preferentemente el derivado de ácido carboxílico es anhídrido acético.

15 La reacción de acilación se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico o en ausencia de un disolvente. De acuerdo con la presente invención, dicha reacción se lleva a cabo preferentemente en ausencia de cualquier disolvente añadido.

20 En la Etapa c), la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura comprendida entre 80 °C y 200 °C, preferentemente comprendida entre 100 °C y 150 °C, más preferentemente de aproximadamente 130 °C.

25 Si se usa el anhídrido acético, una vez que se completa la conversión, preferentemente se añade algo de agua para causar la descomposición del anhídrido acético residual en ácido acético.

30 Con el fin de retirar completamente el ácido acético residual, se puede añadir un disolvente inmiscible con agua a la mezcla de reacción, preferentemente un hidrocarburo alifático, tal como hexano o heptano.

35 De acuerdo con un aspecto preferido de la presente invención, el ácido acético se retira de la mezcla de reacción mediante destilación al vacío/destilación azeotrópica con heptano.

40 La tetrahidroquinolina de acilo de Fórmula (VI) obtenida al final de la etapa de acilación se puede purificar de acuerdo con métodos bien conocidos por la persona experta, por ejemplo, mediante precipitación, cristalización y similares.

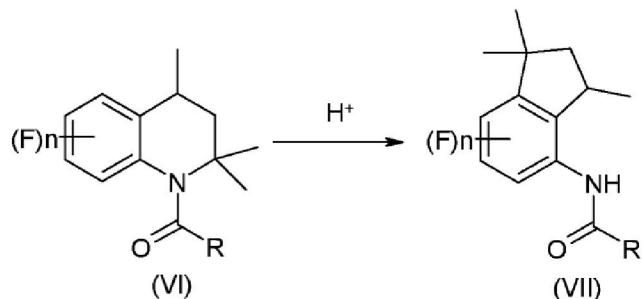
45 Preferentemente, dicha tetrahidroquinolina de acilo de Fórmula (VI) se somete a cristalización con un disolvente orgánico formando, por tanto, una suspensión con ese disolvente.

50 Ventajosamente, de acuerdo con la presente invención, el disolvente usado para la cristalización es del mismo tipo que el disolvente usado para la retirada del ácido acético residual.

55 La tetrahidroquinolina de acilo de Fórmula (VI) contenida en dicha suspensión preferentemente no está aislada. La suspensión se puede usar como tal en la siguiente etapa.

60 Posteriormente, la tetrahidroquinolina de acilo de Fórmula (VI) se somete a reordenamiento en un entorno ácido, tal como se indica, a continuación, en el Esquema 7.

Esquema 7



La condición de pH ácido que permite el reordenamiento de la tetrahidroquinolina de Fórmula (VI) para dar el derivado de indano correspondiente de Fórmula (VII) se puede obtener mediante la adición de un ácido orgánico o inorgánico al compuesto de Fórmula (VI).

5

Preferentemente, se añade un ácido inorgánico, más preferentemente, un ácido inorgánico seleccionado de ácido ortofosfórico y ácido sulfúrico, incluso más preferentemente, el ácido inorgánico es ácido sulfúrico.

10 Dicho ácido inorgánico u orgánico se añade en una cantidad comprendida entre 3 y 10 equivalentes molares, preferentemente entre 4 y 9 equivalentes molares, más preferentemente entre 6 y 7 equivalentes molares, con respecto a la tetrahidroquinolina de Fórmula (VI). De acuerdo con un aspecto más preferido de la presente invención, la concentración del ácido está comprendida entre el 80 % y el 98 %, incluso más preferentemente entre el 90 % y el 97 %.

15

Dado que la disolución ácida es exotérmica, la temperatura de la mezcla de reacción se ha de controlar.

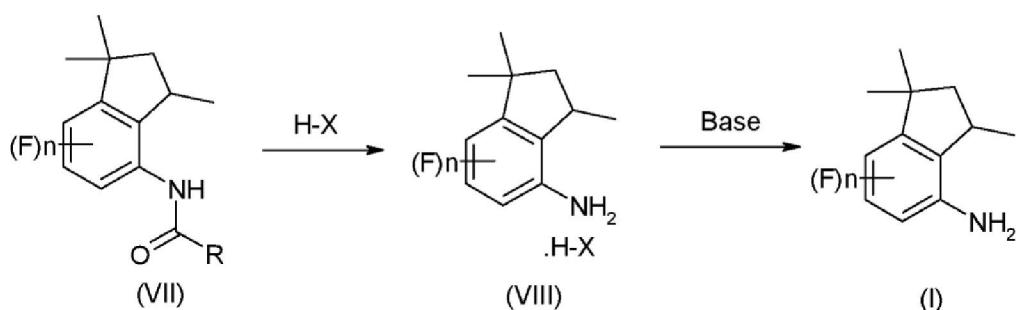
20 Por lo tanto, de acuerdo con el proceso actualmente reivindicado, la mezcla de reacción se mantiene preferentemente a una temperatura comprendida entre 10 °C y 60 °C, más preferentemente entre temperatura ambiente (25 °C) y 40 °C.

25 Preferentemente, la mezcla de reacción se deja reaccionar durante un tiempo comprendido entre 10 y 30 horas, más preferentemente entre 15 y 25 horas, incluso más preferentemente de aproximadamente 20 horas, con el fin de obtener una conversión sustancialmente completa de la tetrahidroquinolina en el derivado de indano correspondiente de Fórmula (VII).

30

Ventajosamente, una vez que se completa la reacción de reordenamiento de la Etapa c), el indano de acilo de Fórmula (VII) no se aísla y la mezcla de reacción se usa como tal en la siguiente Etapa d) de hidrólisis, tal como se indica, a continuación, en el Esquema 8.

Esquema 8



35

En la Etapa d), la mezcla de reacción de la Etapa c) que contiene el indano de acilo de Fórmula (VII) se diluye con agua para obtener preferentemente una concentración de ácido en la mezcla de reacción comprendida entre el 30 % y el 70 % en peso, más preferentemente entre el 40 % y el 60 %, incluso más preferentemente de aproximadamente el 50 %.

La mezcla de reacción se lleva, a continuación, hasta una temperatura comprendida preferentemente entre 60 °C y

la temperatura de reflujo, más preferentemente entre 95 °C y 110 °C. Despues de unas horas a la temperatura seleccionada, se forma el 4-aminoindano correspondiente, como sal de adición de ácido de Fórmula (VIII).

5 Dicha sal de Fórmula (VIII) se puede aislar y purificar de acuerdo con métodos bien conocidos por aquellos expertos en la materia, tales como precipitación o cristalización.

10 De acuerdo con un aspecto preferido de la presente invención, la sal se puede precipitar mediante la adición de agua y las impurezas orgánicas se pueden retirar mediante la adición de un disolvente orgánico, preferentemente un disolvente inmiscible con agua, tal como un hidrocarburo alifático, más preferentemente heptano.

15 10 Posteriormente, la sal de adición de ácido de 4-aminoindano (VIII) se suspende en agua y se añade una solución básica para obtener el 4-aminoindano deseado de Fórmula (I) en forma libre. La solución básica se añade preferentemente en una cantidad comprendida entre el 10 % y el 80 % de exceso molar, más preferentemente comprendida entre el 40 % y el 60 % de exceso molar, con respecto a la cantidad de la sal de Fórmula (VIII).

15 15 Los ejemplos no limitantes de bases adecuadas para la presente invención son los hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, o los carbonatos de metales alcalinos.

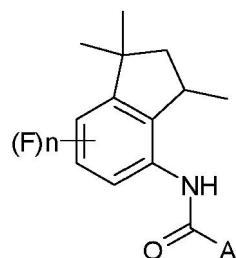
20 20 Las bases particularmente preferidas de acuerdo con la presente invención son los hidróxidos de metales alcalinos.

25 25 Despues de la adición de la solución básica, la mezcla de reacción se deja reaccionar a una temperatura comprendida entre 35 °C y 70 °C, preferentemente entre 40 °C y 60 °C, más preferentemente de aproximadamente 55 °C.

30 25 Tal como conoce bien la persona experta, se pueden usar diferentes técnicas con el fin de aislar el producto deseado de Fórmula (I); por ejemplo, la mezcla de reacción se puede extraer mediante su mezclado con un disolvente orgánico ligeramente miscible o inmiscible con agua, preferentemente heptano, y la capa orgánica se puede filtrar para retirar los residuos sólidos.

35 30 De acuerdo con la presente invención, la solución orgánica que contiene el 4-aminoindano de Fórmula (I) obtenida al final de la Etapa (d) preferentemente no está concentrada y, ventajosamente, se puede usar como tal para la preparación de las amidas de aminoindano de Fórmula (II).

35 35 Un objeto adicional de la presente invención es un proceso para la preparación de amidas de aminoindano de Fórmula (II),



( III )

40 que comprende las etapas de:

- preparar al menos un derivado de 4-aminoindano de Fórmula (I) llevando a cabo las Etapas (a)-(d) del proceso descrito anteriormente;
- condensar dicho derivado de 4-aminoindano de Fórmula (I) con al menos un compuesto de Fórmula AC(O)X

45 45 en donde, en dichas Fórmulas:

- A representa un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o un anillo heterocíclico con 5 o 6 átomos que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, estando estos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>;
- R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de R', OR', S(O)<sub>m</sub>R'; o R<sub>1</sub> representa un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, un anillo heterocíclico con 5 o 6 átomos que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, estando estos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados

de átomos de halógeno, R', OR', NR'R'', S(O)<sub>m</sub>R', CONR'R'', COR', CO<sub>2</sub>R', CN, NO<sub>2</sub>;

- R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de R', OR', S(O)<sub>m</sub>R'; o R<sub>2</sub> representa un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, estando estos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de átomos de halógeno, R', OR', S(O)<sub>m</sub>R', NR'R'', CONR'R'', COR', CO<sub>2</sub>R', NO<sub>2</sub>, CN;
- R' y R'' representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- X representa un grupo hidroxilo, halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfoniloxy C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilsulfoniloxy C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, estando estos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno;
- n es un número entero seleccionado dentro del intervalo de 0 a 3;
- m es un número entero seleccionado dentro del intervalo de 0 a 2.

Los ejemplos de un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo.

15 Los ejemplos de un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> son diclorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, dicloroetilo, trifluoroetilo, tetra-fluoroetilo, pentafluoroetilo, tetrafluoropropilo, pentafluoropropilo, diclorobutilo, difluorobutilo, dicloropentilo, difluoropentilo, diclorohexilo, difluorohexilo.

20 Los ejemplos de un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

25 Los ejemplos de un grupo cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> son ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexilpropilo. Los ejemplos de un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> son etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo.

30 Los ejemplos de un grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> son etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo.

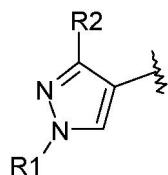
35 Los ejemplos de un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> son fenilo, naftilo. Los ejemplos de un grupo arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> son bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, fenilpentilo, fenilhexilo, naftilmetilo, naftiletilo.

40 Los ejemplos de un anillo heterocíclico con 5 o 6 átomos que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S son pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, furanilo, tiofenilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo.

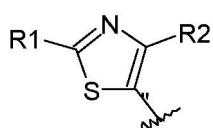
45 Los ejemplos de un anillo nitrogenado heterocíclico con 5 o 6 átomos son pirrolidilo, piperidilo, morfolilo.

Entre las amidas de aminoindano que tienen la Fórmula (II) general que se pueden preparar con el proceso de la presente invención, se prefieren aquellas en donde:

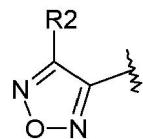
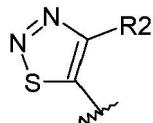
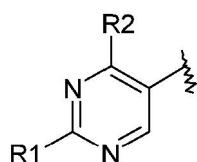
- A representa uno de los siguientes heterociclos A<sub>1</sub>-A<sub>5</sub>:



A<sub>1</sub>



A<sub>2</sub>

A<sub>3</sub>A<sub>4</sub>A<sub>5</sub>

- 5 - R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con átomos de halógeno, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, grupos haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, grupos alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, grupos haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 10 - R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con átomos de halógeno, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, grupos haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, grupos alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, grupos haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

15 particularmente preferidos son los productos que tienen la Fórmula (II), en donde:

- 15 - R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un fenilo opcionalmente sustituido con átomos de halógeno;
- R<sub>2</sub> representa un metilo, un difluorometilo, un trifluorometilo o un fenilo opcionalmente sustituido con átomos de halógeno;
- 20 incluso más preferidos son los productos que tienen la Fórmula (II) general, en donde:
- A representa A<sub>1</sub>;
  - R<sub>1</sub> representa un metilo;
  - R<sub>2</sub> representa un metilo, un difluorometilo, un trifluorometilo.

25 De acuerdo con un aspecto preferido de la presente invención, se añade un derivado de ácido carboxílico de Fórmula AC(O)X a la solución de 4-aminoindano de Fórmula (I) obtenida en la Etapa d), preferentemente en una relación molar comprendida entre 0,9 y 1,1, más preferentemente entre 0,95 y 1,05, incluso más preferentemente en cantidad equimolar, con respecto a la cantidad de 4-aminoindano de Fórmula (I).

- 30 Preferentemente, dicho derivado de ácido carboxílico de Fórmula AC(O)X es un cloruro de ácido, es decir, X representa un átomo de cloro.
- 35 Despues de la adición del derivado de ácido, la mezcla de reacción se lleva hasta una temperatura comprendida entre 60 °C y la temperatura de reflujo del disolvente de hidrocarburo, preferentemente entre 95 °C y 100 °C. Al final de la etapa de condensación, la mezcla de reacción se puede enfriar y se puede añadir una solución acuosa alcalina con el fin de neutralizar la acidez residual.

40 La amida de aminoindano de Fórmula (II) formada al final de la etapa de condensación se puede aislar y, posiblemente, purificar posteriormente de acuerdo con técnicas bien conocidas, por ejemplo, mediante precipitación y posterior filtración y lavado del producto sólido. El hecho de que el producto final de amida de aminoindano se pueda aislar mediante filtración a partir de la masa de reacción representa una ventaja adicional de la presente invención con respecto al proceso de preparación de la técnica anterior.

Los siguientes Ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos de la presente invención.

PARTE EXPERIMENTAL

- 5 Ejemplo 1
- 10 a) Preparación de 6-fluoro-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (IV)
- 15 En un matraz de fondo redondo de un litro con recubriendo de nitrógeno se carga 4-fluoroanilina (III) (445 gramos, 4,0 mol), junto con  $\text{HBF}_4$  (solución acuosa al 48 %, 56 gramos, 0,32 mol) y 50 ml de acetona.
- 20 15 El matraz está equipado con un termómetro y un sistema de destilación de vidrio, que comprende una columna vertical llena de anillos de vidrio grueso y un condensador. Se emplea una agitación magnética eficaz.
- 25 El matraz se calienta en un baño externo, ajustado a la temperatura de 150 a 155 °C.
- 30 Cuando la temperatura interna alcanza los 120 °C y el condensado comienza a recogerse en el extremo de destilación, se inicia la adición de acetona. La acetona se alimenta a través de tubos de PTFE, terminando cerca de la parte inferior de la masa de reacción, a la velocidad constante de aproximadamente 150-175 ml/hora, para mantener una velocidad de destilación muy lenta. La temperatura interna de la reacción se mantiene en el intervalo de 132 a 140 °C. Se emplea un tiempo global de 8-10 horas para el suministro de acetona (1.500 ml), tras lo que la reacción se agita durante 20 min adicionales a 140 °C; a continuación, la masa de reacción se enfria por debajo de 40 °C.
- 35 Destilación
- 40 La destilación se realiza en el mismo recipiente de reacción, manteniendo la misma columna de fraccionamiento. La masa de reacción se somete a evaporación preliminar a 50 °C a 2-4 kPa (20-40 mbar) para completar la retirada de acetona y agua.
- 45 El vacío se aplica en el intervalo 0,2 a 0,3 kPa (2,0 a 3,0 mbar). El matraz se calienta, con la temperatura del baño externo aumentada progresivamente y alcanzando el máximo final de 170 °C, en el que se completa la recogida del producto, con el vacío aumentado hasta 0,1 kPa (1,0 mbar).
- 50 Se separan cuatro fracciones principales.
- 55 1. Destilado a 49-52 °C (temperatura de cabeza), constituido principalmente por fluoroanilina (aproximadamente el 98 %).
- 60 2. Destilado a 52-90 °C, pequeña cantidad de fracciones mixtas (4 gramos).
- 65 3. Destilado a 92-102 °C, que constituye el producto dihidroquinolina.
4. Residuo en el matraz: material denso oscuro (alquitranes), que se solidifica al enfriarse.
- 45 Los resultados del experimento representativo, incluyendo la recuperación de fluoroanilina, en términos de peso y rendimientos molares fueron:
- 50 - dihidroquinolina (como material destilado con aproximadamente el 95 % de pureza de GCA): 340 gramos, aproximadamente el 42 %
- 55 - rendimiento de dihidroquinolina (disponible en general): aproximadamente el 43 %
- 60 - rendimiento de 4-fluoroanilina recuperada (disponible en general): aproximadamente el 42 %
- 65 - rendimiento de dihidroquinolina, calculado sobre la 4-fluoroanilina consumida: aproximadamente el 72 %
- 55 La 4-fluoroanilina destilada y cualquier fracción mixta se envían a reciclar en un lote sucesivo.
- 70 b) Preparación de 6-fluoro-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (V)
- 75 La dihidroquinolina (IV) de líquido en bruto (96 % de pureza, 106 gramos, 0,530 mol) se disuelve en 400 ml de heptano y se extrae con 200 ml de ácido clorhídrico acuoso al 1 %. La capa acuosa se desecha y la solución orgánica se transfiere a un autoclave de hidrogenación de 1 litro. Se carga paladio catalítico sobre carbono (10 %, 2,5 gramos), se introduce gas de hidrógeno a una presión de 300 kPa (3 bares) y la reacción se realiza a 30 °C durante 2 horas.
- 80 Despues de la filtración del catalizador, el disolvente se retira completamente mediante destilación, obteniendo así 100,0 gramos de tetrahidroquinolina (V) en bruto, que tiene el 98,5 % de pureza.

## c) Preparación de 1-acetil-6-fluoro-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (VI)

En un matraz de fondo redondo de un litro con agitación mecánica con recubiente de nitrógeno se mezcla la tetrahidroquinolina (V) (98 % de pureza, 100,0 gramos, 0,506 mol) con anhídrido acético (60,0 gramos, 0,58 mol).

La mezcla de reacción se calienta en un baño externo, ajustado a la temperatura de 150 °C, alcanzando la temperatura interna de 134 a 138 °C, a la que se mantiene durante 5 horas. Se puede añadir anhídrido acético en exceso adicional (1,0 g) para lograr la conversión completa.

La mezcla de reacción se refrigera hasta aproximadamente 40 °C y se añade agua (2,0 ml) para descomponer el exceso de anhídrido acético.

El líquido (ácido acético) se destila del recipiente de reacción a presión reducida (6 kPa (60 mbar) y, a continuación, 2 kPa (20 mbar); con la temperatura en el intervalo de 70-90 °C).

Por consiguiente, el residuo semisólido se recoge con heptano (300 ml) y se somete, de nuevo, a destilación completa a presión atmosférica, con la temperatura interna de 98-124 °C, con el fin de retirar completamente el ácido acético.

Se añade más heptano (150 ml), para obtener una solución completa a 95 °C. A continuación, la masa se deja enfriar lentamente hasta 20 °C con agitación, con el fin de causar la precipitación de un producto sólido finamente dividido.

## d) Preparación de sulfato de 7-fluoro-1,1,3-trimetilindan-4-ilamina (VIII)

En un matraz de fondo redondo de un litro con agitación mecánica se carga inicialmente ácido sulfúrico (concentración del 93 %, 375 gramos, 3,50 mol).

La suspensión de heptano de acetil-tetrahidroquinolina (VI) (119 gramos, 0,50 mol) de la Etapa c se añade lentamente a la capa de ácido sulfúrico con agitación eficaz, al tiempo que la temperatura de masa se controla entre 15 y 20 °C. A continuación, la suspensión bifásica resultante se mantiene con agitación a 34-36 °C durante 20 horas.

Se permite una hora adicional con la temperatura aumentada hasta 48-50 °C para completar la conversión.

A la masa de reacción se añade lentamente agua (320 ml) con agitación con fuerte exotermia (con el fin de obtener aproximadamente el 50 % de concentración de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La masa de reacción se calienta progresivamente y el heptano se retira por destilación, con la recogida de la capa orgánica (170 ml) y un poco de agua.

A continuación, la solución se calienta hasta reflujo (110-111 °C, temperatura interna) y se mantiene 5 horas.

La masa de reacción se refrigera hasta 40 °C y se vierte lentamente en agua enfriada con hielo (1.000 gramos) con exotermia evidente (con el fin de obtener aproximadamente el 20 % de concentración de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) en un recipiente de 2 litros con agitación mecánica. La temperatura final se ajusta a aproximadamente 20 °C y la suspensión resultante de sal de sulfato de indanamina (VIII) se filtra. El sólido se lava en el filtro con 150 ml de agua, seguido de heptano (250 ml).

La torta de filtración se aspira con el filtro durante un tiempo suficiente, a continuación, el sólido húmedo (aproximadamente 180 gramos) se envía al desbloqueo de sal.

## e) Preparación de 7-fluoro-1,1,3-trimetilindan-4-ilamina (I)

La sal sólida de sulfato de indanamina (cantidad total, 0,450 mol) se añade a 400 gramos de solución acuosa que contiene NaOH (28 gramos, 0,68 mol) en un matraz de 2 litros. A la suspensión alcalina se añade heptano (400 ml) y el conjunto se agita con calentamiento hasta 55 °C. Despues de la disolución completa de sólidos, las fases se separan. La capa acuosa se extrae de nuevo con heptano (300 ml) a 55 °C. La solución de heptano caliente combinada (540 gramos) se filtra en una capa de Celite para retirar algo de material no disuelto.

Parte del heptano se retira por destilación a presión reducida (27,5 kPa (275 mbar), 57 °C), con el fin de retirar azeotrópicamente algunas trazas de agua y alcanzar el volumen adecuado para su uso en la siguiente Etapa. El peso final de la solución es de aproximadamente 460 gramos, que contiene aproximadamente 89,0 gramos de indanamina (I).

## Ejemplo 2

a) Preparación de cloruro de 1-metil-3-(difluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo (A = A<sub>1</sub>, en el que R<sub>1</sub> = metilo, R<sub>2</sub> =

difluorometilo)

El cloruro de ácido de pirazol se prepara a partir de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico y cloruro de tionilo en heptano poco antes de su uso.

5 En un matraz de fondo redondo de 500 ml provisto de un depurador alcalino se suspende ácido de pirazol (74,0 gramos, 0,42 mol) en heptano (170 ml). Se añaden dimetilformamida (0,70 gramos, 0,009 mol) y cloruro de tionilo (55,0 gramos, 0,462 mol) y la mezcla bifásica se agita y calienta a 42-45 °C.

10 Después de la conversión completa del ácido de pirazol (2,5 horas), el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se retiran por completo mediante destilación al vacío.

Se obtiene cloruro de ácido de pirazol líquido en forma de residuo (aproximadamente 81,0 gramos).

15 b) Preparación de 3-difluorometil-N-(7-fluoro-1,1,3-trimetil-4-indanil)-1-metil-4-pirazolcarboxamida (II), A = A<sub>1</sub>, en el que R<sub>1</sub> = metilo, R<sub>2</sub> = difluorometilo

Se emplea un reactor de vidrio de 2 litros con agitador mecánico, condensador de reflujo y depurador alcalino eficaces.

20 A la solución de heptano de indanamina (I) (cantidad total, 460 gramos, 0,46 mol de indanamina) a 50 °C se añade el cloruro de ácido de pirazol líquido obtenido en la Etapa a) durante aproximadamente 10 min a 50-70 °C con reacción exotérmica y formación de un precipitado. Se usa más heptano (20 ml) para el enjuague.

25 La reacción se agita a reflujo (temperatura interna de 95-97 °C) durante 4 horas, tras lo que se completa la reacción. El desprendimiento de HCl cesa en 3 horas.

30 La suspensión de reacción resultante se refrigera por debajo de 30 °C, a continuación, se añade solución acuosa de NaOH (215 ml, concentración del 2,5 %) y la mezcla se agita al menos durante 30 min, al tiempo que la temperatura se ajusta hasta 22 °C.

35 La suspensión se filtra en un filtro de vidrio sinterizado plano y el sólido se lava a 45 °C con agua (250 ml) después de volver a suspender y agitar.

40 El sólido resultante se filtra de nuevo y se lava en el filtro con agua (250 ml, o hasta que el pH resultante sea neutro) y sucesivamente con heptano (250 ml).

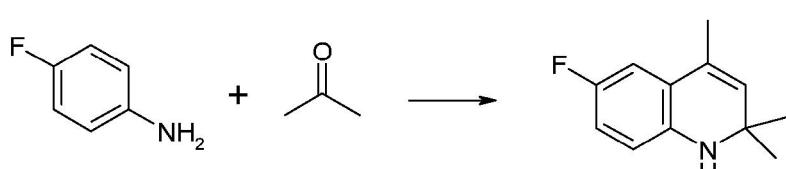
Después de la aspiración en el filtro durante 1 hora, el sólido húmedo (165 gramos) se seca en un horno de vacío a 55 °C.

45 Se obtiene el producto deseado (aproximadamente 140 gramos, con análisis del 98 %).

Los licores madre de heptano contienen exceso de indanamina, que se envía a reciclar.

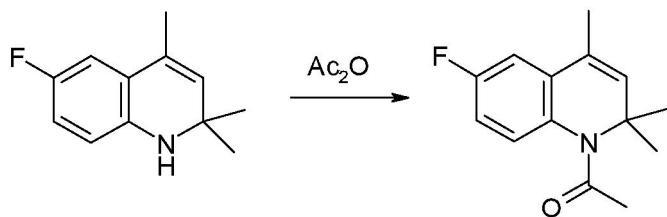
45 Ejemplo 3 (comparativo)

a) Preparación de 6-fluoro-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina



50 La Etapa 1 se realiza de acuerdo con el Ejemplo 1, Etapa a). Además, la dihidroquinolina destilada resultante se disuelve en un disolvente adecuado y se agita con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 1 %, con el fin de retirar cualquier 4-fluoroanilina residual y alcanzar aproximadamente el 98 % de pureza. Dicho disolvente se retira mediante destilación al vacío antes de realizar la siguiente etapa.

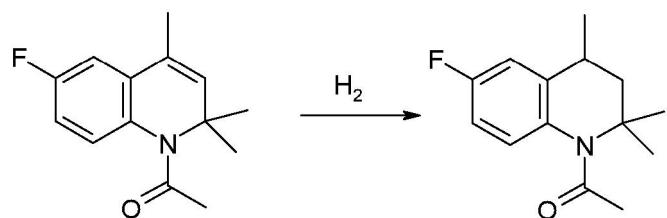
55 b) Preparación de 1-acetyl-6-fluoro-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina



En un matraz de fondo redondo de un litro con agitación mecánica con recubriendo de nitrógeno se mezcla dihidroquinolina (98 % de pureza, 104,0 gramos, 0,533 mol) con anhídrido acético (65,0 gramos, 0,635 mol).

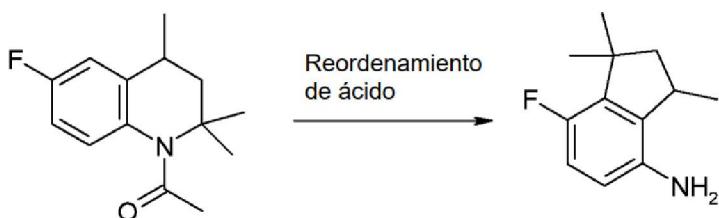
- 5 La mezcla de reacción se calienta en un baño externo, ajustado a la temperatura de 150 °C, alcanzando la temperatura interna aproximadamente 138 °C, a la que se mantiene durante 5 horas para lograr la conversión completa.
- 10 La mezcla de reacción se refrigerara hasta aproximadamente 40 °C y se añade agua (3,0 ml) para descomponer el exceso de anhídrido acético.
- 15 El líquido (ácido acético) se destila del recipiente de reacción a presión reducida (6 kPa (60 mbar) y, a continuación, 2 kPa (20 mbar); con la temperatura en el intervalo de 70-90 °C).
- 20 Por consiguiente, el residuo oleoso se recoge con heptano (300 ml) y se somete, de nuevo, a destilación completa a presión atmosférica, con la temperatura interna de 96-125 °C, con el fin de retirar completamente el ácido acético.

c) Preparación de 1-acetyl-6-fluoro-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolína



- 25 La solución orgánica se transfiere a un autoclave de hidrogenación de 1 litro con nitrógeno. Se carga paladio catalítico sobre carbono (10 %, 2,5 gramos), se introduce gas de hidrógeno a una presión de 300 kPa (3 bares) y la reacción se realiza a 50 °C durante 2 horas.
- 30 Despues de la filtración del catalizador, el disolvente se retira parcialmente mediante destilación al vacío y, finalmente, se refrigerara hasta 20 °C, obteniendo así 119 gramos de acetil-THQ en bruto, que tiene el 98 % de pureza, en forma de la suspensión de aproximadamente 240 gramos de heptano.

d) Preparación de 7-fluoro-1,1,3-trimetilindan-4-ilamina



- 35 En un matraz de fondo redondo de un litro con agitación mecánica se carga inicialmente ácido sulfúrico (concentración del 93 %, 375 gramos, 3,50 mol).
- 40 La suspensión de heptano de acetil-THQ (119 gramos, 0,50 mol) de la Etapa 3 se añade lentamente a la capa de ácido sulfúrico con agitación eficaz, al tiempo que la temperatura de masa se controla entre 15 y 20 °C. A continuación, la suspensión bifásica resultante se mantiene con agitación a 34-36 °C durante 20 horas.

Se permite una hora adicional con la temperatura aumentada hasta 48-50 °C para completar la conversión.

A la masa de reacción se añade lentamente agua (320 ml) con agitación con fuerte exotermia (con el fin de obtener aproximadamente el 50 % de concentración de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La masa de reacción se calienta progresivamente y el heptano se retira por destilación, con la recogida de la capa orgánica (170 ml) y un poco de agua.

5 A continuación, la solución se calienta hasta reflujo (110-111 °C, temperatura interna) y se mantiene 5 horas.

10 La masa de reacción se refrigerá hasta 40 °C y se vierte lentamente en agua enfriada con hielo (1.000 gramos) con exotermia evidente en un recipiente de 2 litros con agitación mecánica. La temperatura final se ajusta a aproximadamente 20 °C y la suspensión resultante de sal de sulfato de indanamina se filtra. El sólido se lava en el filtro con 150 ml de agua, seguido de heptano (250 ml).

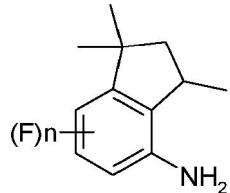
15 A continuación, la torta de filtración en húmedo se añade a 400 gramos de solución acuosa que contiene NaOH (28 gramos, 0,68 mol) en un matraz de 2 litros. A la suspensión alcalina se añade heptano (400 ml) y el conjunto se agita con calentamiento hasta 55 °C. Después de la disolución completa de sólidos, las fases se separan. La capa acuosa se extrae de nuevo con heptano (300 ml) a 55 °C. La solución de heptano caliente combinada (540 gramos) se filtra en una capa de Celite para retirar algo de material no disuelto.

20 Cuando el heptano se retira por destilación completamente a presión reducida, se obtiene un residuo sólido oscuro, constituido por aproximadamente 89,0 gramos de base libre de indanamina, que tiene una pureza de por encima del 99 %.

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de derivados de 4-aminoindano de Fórmula (I), sales y enantiómeros de los mismos

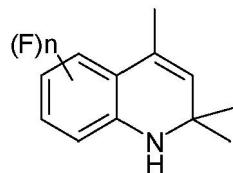
5



(I)

que comprende las siguientes etapas:

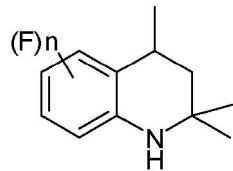
10 a) hidrogenar una 1,2-dihidroquinolina de Fórmula (IV)



(IV)

para dar una tetrahidroquinolina correspondiente de Fórmula (V)

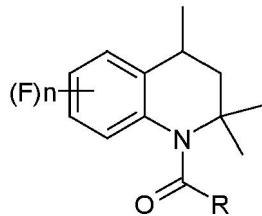
15



(V) ;

b) acilar la tetrahidroquinolina de Fórmula (V) con un derivado de ácido carboxílico de Fórmula  $RC(O)LG$  para obtener un compuesto de derivado de acilo correspondiente de Fórmula (VI)

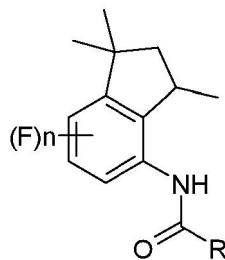
20



(VI)

c) reordenar el compuesto de derivado de acilo de Fórmula (VI) en condiciones ácidas para dar un compuesto de indano de acilo de Fórmula (VII)

25



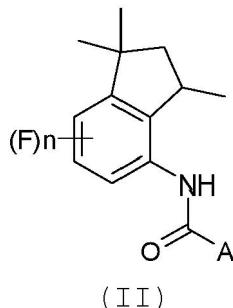
(VII)

d) hidrolizar el grupo acilo del compuesto de indano de acilo de Fórmula (VII) para obtener el compuesto de 4-aminoindano de Fórmula (I),

- 5 en donde, en dichas Fórmulas:
- n es un número entero seleccionado dentro del intervalo de 0 a 3;
  - R se selecciona de un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más de: grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, átomos de halógeno;
  - LG es un grupo saliente seleccionado de: (i) un grupo hidroxi; (ii) un átomo de halógeno; (iii) un grupo alquilsulfoniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; (iv) un grupo arilsulfoniloxi C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, (v) un grupo R<sub>a</sub>COO, en donde R<sub>a</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, estando los grupos (iii) - (v) opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno.
- 10 15 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación anterior, en donde dicha Etapa (a) de hidrogenación comprende poner en contacto dicha 1,2-dihidroquinolina de Fórmula (IV) disuelta en un disolvente orgánico, preferentemente un disolvente polar, con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación para obtener dicha tetrahidroquinolina de Fórmula (V).
- 20 25 3. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho derivado de ácido carboxílico de Fórmula RC(O)LG se selecciona preferentemente de cloruro de acetilo, anhídrido acético o una mezcla de los mismos.
- 25 30 4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha Etapa (b) se lleva a cabo en ausencia de un disolvente añadido.
- 30 35 40 45 50 5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la mezcla de reacción obtenida al final de dicha Etapa (b) se añade con un disolvente orgánico y, a continuación, se somete a destilación para retirar el exceso de dicho derivado de ácido carboxílico y para formar una suspensión que contiene el compuesto de derivado de acilo de Fórmula (VI).
- 40 45 5. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, en donde dicha suspensión que contiene dicho compuesto de derivado de acilo de Fórmula (VI) se alimenta a dicha Etapa (c).
- 45 5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha Etapa (c) comprende suspender dicho compuesto de derivado de acilo de Fórmula (VI) en un disolvente orgánico y poner en contacto la suspensión así obtenida con un ácido orgánico o un ácido inorgánico, preferentemente seleccionado de ácido sulfúrico o ácido ortofosfórico, para obtener dicho compuesto de indano de acilo de Fórmula (VII) en forma de una sal de adición.
- 50 6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha Etapa (d) de hidrólisis comprende poner en contacto dicho compuesto de indano de acilo de Fórmula (VII) con agua.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicha suspensión que contiene dicho compuesto de indano de acilo de Fórmula (VII) se alimenta a dicha Etapa (d).
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho compuesto de indano de acilo de Fórmula (VII) en forma de dicha sal de adición se pone en contacto con una solución acuosa alcalina para obtener dicho derivado de 4-aminoindano de Fórmula (I).
8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 5 y 7, en donde dicho disolvente orgánico se selecciona de: hidrocarburos alifáticos o cicloalifáticos; hidrocarburos clorados; hidrocarburos aromáticos; alcoholes; glicoles; ésteres o mezclas de los mismos.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación anterior, en donde dicho disolvente orgánico se selecciona de: hexano, heptanos, cloruro de metileno, dicloroetano, metanol, etanol, isopropanol, tolueno, acetato de etilo y mezclas de los mismos, preferentemente de heptano, dicloroetano, metanol, tolueno y mezclas de los mismos.

- 5 13. Un proceso para la preparación de amidas de aminoindano de Fórmula (II),



que comprende las etapas de:

- 10 - preparar al menos un derivado de 4-aminoindano de Fórmula (I) llevando a cabo las Etapas (a)-(d) del proceso de acuerdo con las reivindicaciones anteriores  
 - condensar dicho derivado de 4-aminoindano de Fórmula (I) con al menos un compuesto de Fórmula AC(O)X
- 15 en donde, en dichas Fórmulas:
- A representa un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o un anillo heterocíclico con 5 o 6 átomos que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, estando estos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>;
  - 20 - R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de R', OR', S(O)<sub>m</sub>R'; o R<sub>1</sub> representa un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, un anillo heterocíclico con 5 o 6 átomos que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, estando estos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de átomos de halógeno, R', OR', NR'R", S(O)<sub>m</sub>R', CONR'R", COR', CO<sub>2</sub>R', CN, NO<sub>2</sub>;
  - 25 - R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de R', OR', S(O)<sub>m</sub>R'; o R<sub>2</sub> representa un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, estando estos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de átomos de halógeno, R', OR', S(O)<sub>m</sub>R', NR'R", CONR'R", COR', CO<sub>2</sub>R', NO<sub>2</sub>, CN;
  - 30 - R' y R" representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
  - X representa un grupo hidroxilo, halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfoniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilsulfoniloxi C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, estando estos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno;
  - n es un número entero seleccionado dentro del intervalo de 0 a 3;
  - 35 - m es un número entero seleccionado dentro del intervalo de 0 a 2.