

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 273**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/397** (2006.01) **C07D 211/36** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)  
**A61K 31/4025** (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)  
**A61K 31/435** (2006.01) **C07D 207/12** (2006.01)  
**A61K 31/4525** (2006.01)  
**A61K 31/4535** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)  
**C07D 205/04** (2006.01)  
**C07D 207/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04727697 .7**

96 Fecha de presentación: **15.04.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1614419**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.01.2006**

54 Título: **Agente preventivo/curativo para enfermedades del nervio retiniano que contiene derivados de éter alquílico o sus sales**

30 Prioridad:  
**17.04.2003 JP 2003112539**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.11.2012**

73 Titular/es:  
**TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**2-5, 3-CHOME, NISHISHINJUKU, SHINJUKU-KU**  
**TOKYO 160-0023, JP**

72 Inventor/es:  
**KIMURA, TATSUO;**  
**IWAKAMI, NOBORU y**  
**SAITOH, AKIHITO**

74 Agente/Representante:  
**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 391 273 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**

Agente preventivo/curativo para enfermedades del nervio retiniano que contiene derivados de éter alquílico o sus sales

**Campo técnico**

La presente invención se relaciona con un agente preventivo y/o curativo para enfermedades del nervio retiniano, que incluye un derivado de éter alquílico o una sal del mismo según la reivindicación 1 como principio activo.

**Técnica anterior**

La retina, que actúa como tejido fotorreactivo, se localiza en la superficie interna de la pared del globo ocular. Cuando se produce una lesión patológica en la retina, la visión falla, dando a veces como resultado ceguera. Dicha retina se divide en sentido amplio en retina sensorial y epitelio pigmentario retiniano. Dicha retina sensorial se divide en 9 capas e incluye células de visión como primera neurona, células bipolares como segunda neurona, células ganglionares como tercera neurona y otras células (Hyojun Ganka Gaku, 7ª edición, pp. 103-107, Igaku-Shoin Ltd., 1998).

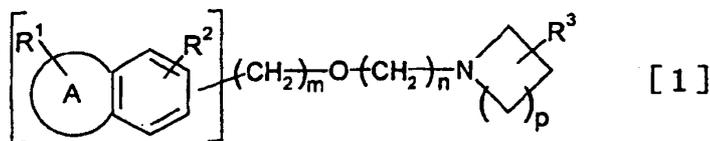
Se desarrollan diversas enfermedades retinianas dependiendo de las causas de las enfermedades o formas de aparición. Como ejemplos de enfermedad que afecta al nervio retiniano, se pueden incluir el glaucoma, la retinopatía diabética, la obstrucción de la arteria retiniana, la obstrucción venosa retiniana, la degeneración macular y la retinopatía de la prematuridad.

Se ha considerado que la muerte celular de las células del nervio retiniano está profundamente asociada a disfunción del nervio retiniano. Como factores que contribuyen a la muerte celular de las células del nervio retiniano, se pueden incluir la apoptosis, la neurotoxicidad causada por el ácido glutámico, la ausencia de un factor neurotrófico, la anomalía de las mitocondrias, la activación de las caspasa, el óxido nítrico y la autoinmunidad (Atarashii Ganka, 19(7), 903-912, 2002). Por ejemplo, desde el punto de vista de la supresión de la muerte celular con un neurotransmisor excitatorio, tal como el ácido glutámico, se han estudiado compuestos que tienen una acción antagonista del ácido N-metil-D-aspartico (JP-A-8-506807; Scrip N° 2229, p. 13, 1997; Scrip N° 2307, p. 10, 1998).

Como se ha indicado anteriormente, diversos factores se asocian a la muerte celular de las células del nervio retiniano. Aparte de compuestos que tienen actividad antagonista del ácido N-metil-D-aspartico, se necesitan compuestos útiles como agentes curativos para enfermedades tales como el glaucoma, la retinopatía diabética, la oclusión de la arteria retiniana, la obstrucción venosa retiniana, la degeneración macular y la retinopatía de la prematuridad.

**Descripción de la invención**

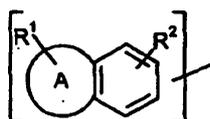
Los presentes inventores han visto que un derivado de éter alquílico representado por la fórmula general [1] descrita a continuación o una sal del mismo muestra un efecto de protección de las células del nervio retiniano, y por lo tanto que es útil como agente preventivo y/o curativo para enfermedades del nervio retiniano, completando así la presente invención.



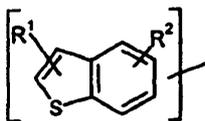
**Mejor modo de realización de la invención**

La presente invención será descrita con detalle a continuación.

En la presente descripción, los términos tienen los siguientes significados, a menos que se especifique de otro modo, donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno un átomo de hidrógeno; R<sup>3</sup> representa un grupo hidroxilo, la porción representada por la siguiente fórmula:



del derivado de éter alquílico representado por la fórmula general [1] es la siguiente:



(A)

5 m es 2, n es 3 y p es 1, o una sal del mismo.

El término "átomo de halógeno" es utilizado para indicar un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; el término "grupo alquilo" es utilizado para indicar un grupo alquilo C<sub>1-12</sub> lineal o ramificado, tal como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo; el término "grupo alquilo inferior" es utilizado para indicar un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, tal como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo o hexilo; el término "grupo alcoxi" es utilizado para indicar un grupo alquilo C<sub>1-12</sub> lineal o ramificado, tal como un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi u octiloxi; el término "grupo alcoxi inferior" es utilizado para indicar un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, tal como un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi o hexiloxi; el término "grupo arilo" es utilizado para indicar un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo indanilo o un grupo indenilo; el término "grupo ariloxi" es utilizado para indicar un grupo feniloxi, naftiloxi, indaniloxi o indeniloxi; el término "grupo aralquilo" es utilizado para indicar un grupo aralquilo C<sub>1-6</sub>, tal como un grupo bencilo, difenilmetilo, tritilo o fenetilo; y el término "grupo acilo" es utilizado para indicar un grupo formilo, un grupo alcanilo C<sub>2-12</sub>, tal como acetilo, isovalerilo, propionilo o pivaloilo, un grupo aralquilcarbonilo, tal como bencilcarbonilo, o un grupo aroilo, tal como benzoilo o naftoilo.

Como grupos protectores para un grupo carboxilo, se pueden incluir todos los grupos que pueden ser utilizados como grupos protectores comunes para un grupo carboxilo. Como ejemplos de dicho grupo protector, se pueden incluir: un grupo alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1,1-dimetilpropilo, butilo o terc-butilo; un grupo arilo, tal como fenilo o naftilo; un grupo aralquilo inferior, tal como bencilo, difenilmetilo, tritilo, 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo o bis(4-metoxifenil)metilo; un grupo acilalquilo inferior, tal como acetilmetilo, benzoilmetilo, 4-nitrobenzoilmetilo, 4-bromobenzoilmetilo o 4-metanosulfonilbenzoilmetilo; un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, tal como 2-tetrahidropirano o 2-tetrahidrofuranilo; un grupo halógeno-alquilo inferior, tal como 2,2,2-tricloroetilo; un grupo alquilsilil inferior-alquilo inferior, tal como 2-(trimetilsilil)etilo; un grupo aciloxi-alquilo inferior, tal como acetoximetilo, propioniloximetilo o pivaloiloximetilo; un grupo anillo heterocíclico que contiene nitrógeno-alquilo inferior, tal como ftalimidometilo o succinimidometilo; un grupo cicloalquilo, tal como ciclohexilo; un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, tal como metoximetilo, metoxietoximetilo o 2-(trimetilsilil)etoximetilo; un grupo aralcoxi inferior-alquilo inferior, tal como benciloximetilo; un grupo alquiltio inferior-alquilo inferior, tal como metiltiometilo o 2-metiltioetilo; un grupo ariltio-alquilo inferior, tal como feniltiometilo; un grupo alquenilo inferior, tal como 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo o alilo; y un grupo sililo substituido, tal como trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilsopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo o terc-butilmtoxifenilsililo.

Como grupos protectores para un grupo hidroxilo, se pueden incluir todos los grupos que pueden ser utilizados como grupos protectores comunes para un grupo hidroxilo. Como ejemplos de dicho grupo protector, se pueden incluir: grupos alcoxi- y alquiltio-carbonilo, tales como benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo o S-benciltiocarbonilo; un grupo acilo, tal como acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloilo o benzoilo; un grupo alquilo inferior, tal como metilo, terc-butilo, 2,2,2-tricloroetilo o 2-trimetilsililetilo; un grupo alquenilo inferior, tal como alilo; un grupo alquinilo inferior, tal como propargilo; un grupo aralquilo inferior, tal como bencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo o tritilo; grupos heterocíclicos que contienen oxígeno y que contienen azufre, tales como tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano o tetrahidropirano; grupos alcoxi inferior- y alquiltio inferior-alquilo inferior, tales como metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 1-etoxietilo o 1-metil-1-metoxietilo; grupos alquil inferior- y aril-sulfonilo, tales como metanosulfonilo o p-toluensulfonilo; y un grupo sililo substituido, tal como trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilsopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo o terc-butilmtoxifenilsililo.

Como grupos protectores para un grupo amino, se pueden incluir todos los grupos que pueden ser utilizados como grupos protectores comunes para un grupo amino. Como ejemplos de dicho grupo protector, se pueden incluir: un

grupo alcoxycarbonilo, tal como metoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxycarbonilo, 2-trimetilsililetoxycarbonilo, 1,1-dimetilpropoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, viniloxycarbonilo, aliloxycarbonilo, 1-adamantiloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, 4-nitrobenciloxycarbonilo, 2-bromobenciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 2,4-diclorobenciloxycarbonilo, difenilmetoxycarbonilo, 4-(fenilazo)benciloxycarbonilo, 2-furfuriloxycarbonilo o 8-quinoliloxycarbonilo; un grupo acilo, tal como (mono-, di-, tri-)cloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, ftaloilo, succinilo, alanilo o leucilo; un grupo aralquilo inferior, tal como bencilo, difenilo, metilo o tritilo; un grupo ariltio, tal como 2-nitrofeniltio o 2,4-dinitrofeniltio; un grupo alquil- o aril-sulfonilo, tal como metanosulfonilo o p-toluensulfonilo; un grupo dialquilamino inferior-alquilideno inferior, tal como N,N-dimetilaminometileno; un grupo aralquilideno inferior, tal como bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno o 2-hidroxi-1-naftilmetileno; un grupo alquilideno heterocíclico que contiene nitrógeno, tal como 3-hidroxi-4-piridilmetileno; un grupo cicloalquilideno, tal como ciclohexilideno, 2-etoxycarbonilciclohexilideno, 2-etoxycarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno o 3,3-dimetil-5-oxiciclohexilideno; un grupo diaril- o diaralquil inferior-fosforilo, tal como difenilfosforilo o dibencilfosforilo; un grupo alquilo heterocíclico que contiene oxígeno, tal como 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-ilmetilo; y un grupo sililo substituido, tal como trimetilsililo.

Una sal del compuesto representado por la fórmula general [1] puede incluir sales de grupos básicos comúnmente conocidos, tales como un grupo amino, o grupos ácidos, tales como un grupo hidroxilo o carboxilo.

Como ejemplos de tales sales de grupos básicos, se pueden incluir: sales con ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido nítrico o el ácido sulfúrico; sales con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido oxálico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido succínico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido aspártico, el ácido tricloroacético o el ácido trifluoroacético; y sales con ácidos sulfónicos, tales como el ácido metanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido mesitilenosulfónico o el ácido naftalenosulfónico.

Como ejemplos de sales de grupos ácidos, se pueden incluir: sales con metales alcalinos, tales como el sodio o el potasio; sales con metales alcalinotérreos, tales como calcio o magnesio; sales de amonio; y sales con bases orgánicas que contienen nitrógeno, tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, dicitlohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina y N,N'-dibenciletilendiamina.

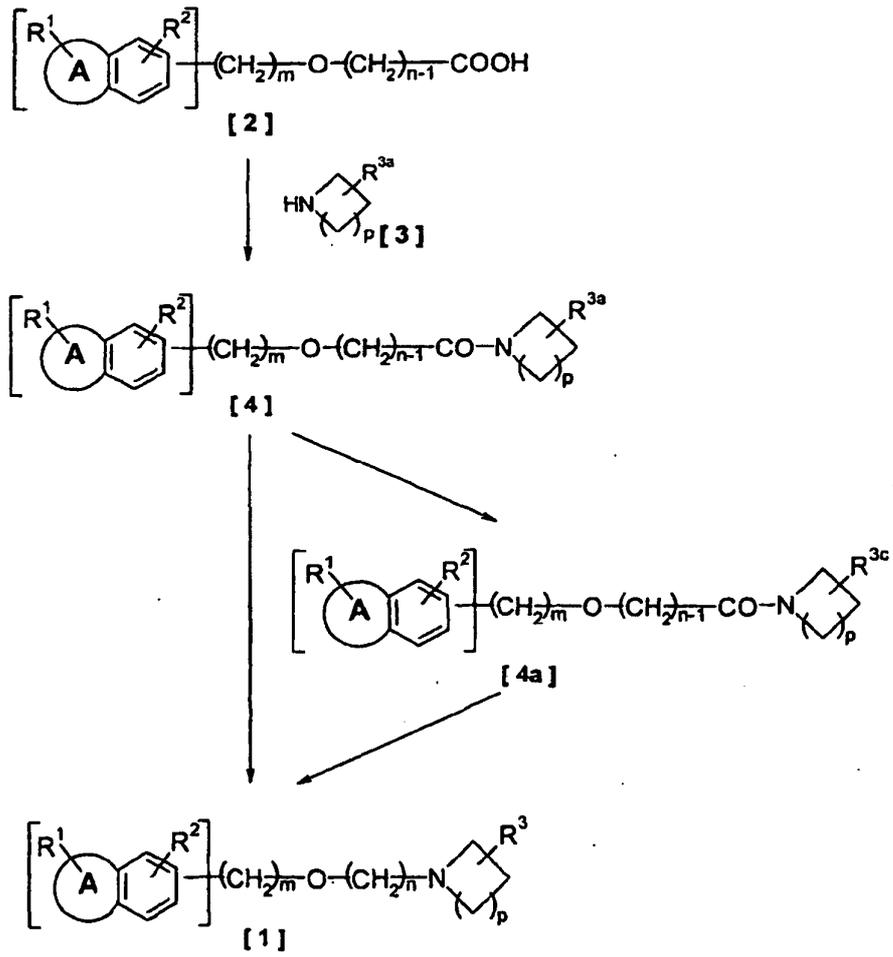
Entre las sales antes mencionadas, son preferibles las sales farmacológicamente aceptables.

Cuando hay presencia de isómeros (por ejemplo, isómeros ópticos, isómeros geométricos y tautómeros) en el derivado de éter alquílico representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo, la presente invención incluye todos estos isómeros, y además incluye hidratos, solvatos y todas las formas cristalinas.

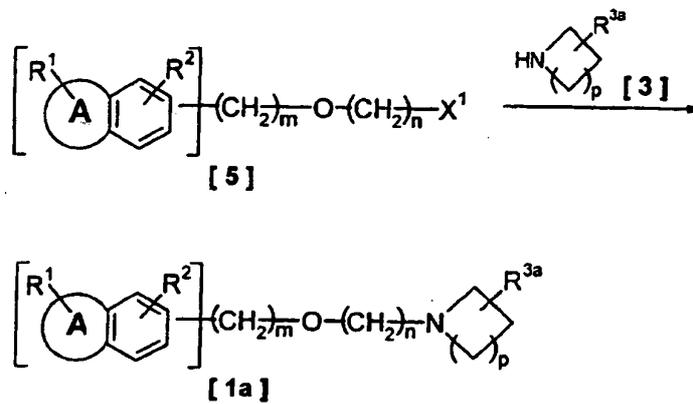
A continuación, se describirá el método de producción del derivado de éter alquílico representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo.

Se puede producir el derivado de éter alquílico representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo por métodos conocidos o por una apropiada combinación de tales métodos. Por ejemplo, se puede producir por el siguiente método de producción.

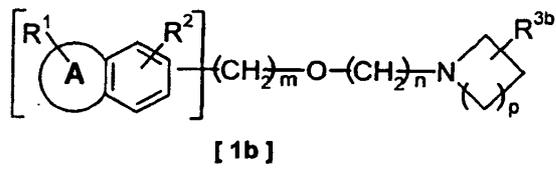
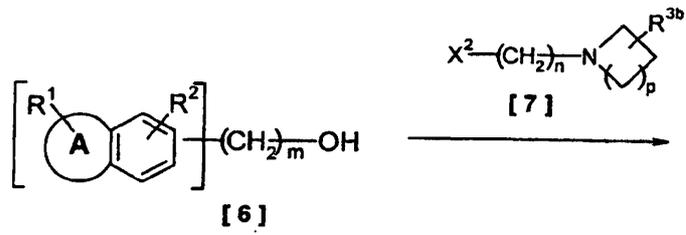
[Método de producción 1]



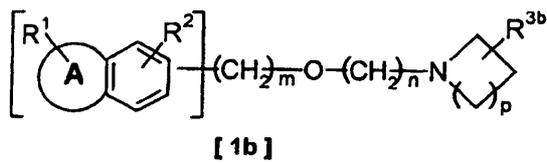
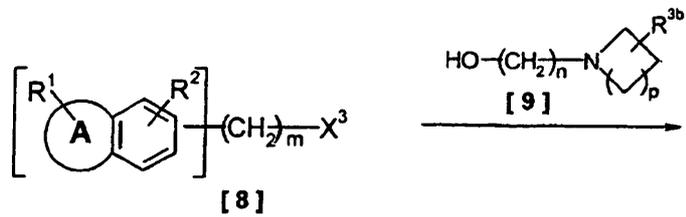
[Método de producción 2]

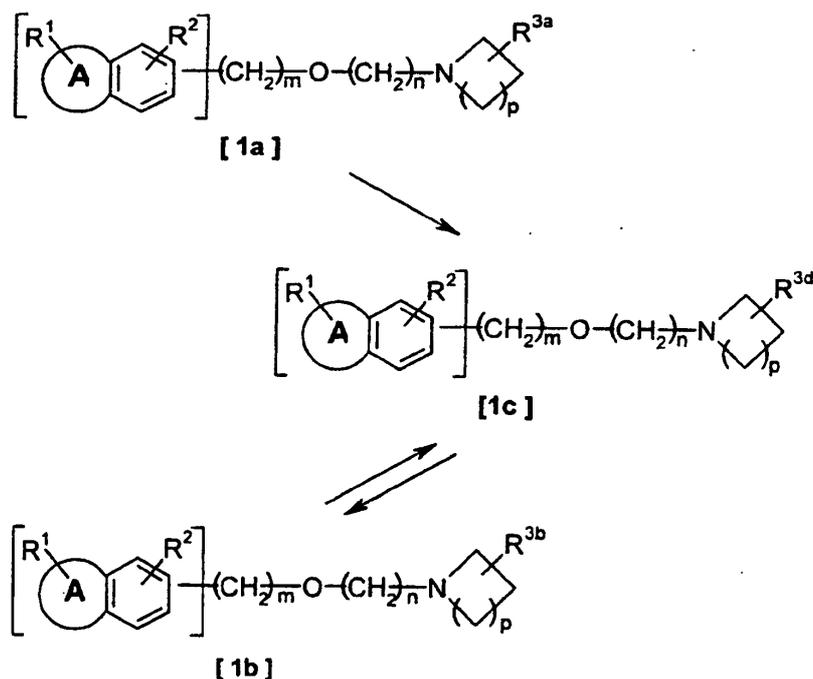


[Método de producción 3]



[Método de producción 4]



**[Método de producción 5]**

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A, m, n y p tienen los mismos significados que como se ha definido anteriormente;  $R^{3a}$  representa un grupo dialquilamino, un grupo monoalquilamino protegido, un grupo amino protegido o un grupo hidroxilo que puede estar protegido;  $R^{3b}$  representa un grupo dialquilamino, un grupo monoalquilamino protegido, un grupo amino protegido o un grupo hidroxilo protegido;  $R^{3c}$  representa un grupo hidroxilo protegido;  $R^{3d}$  representa un grupo dialquilamino, un grupo monoalquilamino, un grupo amino o un grupo hidroxilo; y cada uno de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  representa un grupo saliente.

Como ejemplos de dicho grupo saliente, se pueden incluir un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo inferior y un grupo arilsulfonilo inferior.

A continuación, se describirá cada método de producción.

**[Método de producción 1]**

(1-1) Se deja que el compuesto representado por la fórmula general [3] reaccione con el compuesto representado por la fórmula general [2] o un derivado reactivo del mismo, para producir el compuesto representado por la fórmula general [4].

Se puede llevar a cabo esta reacción por métodos conocidos, por ejemplo por el método descrito en Jikken Kagaku Koza, Vol. 22, The Chemical Society of Japan, pp. 137-173, 1992 (Maruzen), o un método equivalente al mismo.

Como ejemplos del derivado reactivo del compuesto representado por la fórmula general [2], se pueden incluir un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, una amida activa y un éster activo.

Cuando se usa el compuesto representado por la fórmula general [2] en forma de ácido libre, la reacción es preferiblemente llevada a cabo en presencia de un agente condensante.

Como ejemplos de dicho agente condensante, se pueden incluir: carbodiimidas, tales como la N,N'-diciclohexilcarbodiimida; agentes halogenantes, tales como el cloruro de tionilo o el cloruro de oxalilo; haluros de ácido, tales como el cloruro de etoxicarbonilo; agentes de amidación activa, tales como el carbonildiimidazol; y agentes de azidación, tales como la azida difenilfosfórica.

Se puede utilizar un agente condensante en una proporción molar con respecto al compuesto representado por la fórmula general [2] de 1 o mayor:1, y más preferiblemente de entre 1:1 y 5:1.

Se puede usar cualquier solvente en esta reacción, siempre que no afecte a la reacción. Como ejemplos de dicho solvente, se pueden incluir: agua; hidrocarburos halogenados, tales como el cloruro de metileno o el cloroformo; éteres, tales como el tetrahidrofurano o el dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como el benceno, el tolueno o el xileno; sulfóxidos, tales como el sulfóxido de dimetilo; amidas, tales como la N,N-dimetilformamida; ésteres, tales como el acetato de etilo; cetonas, tales como la acetona o la metiletilcetona; nitrilos, tales como el acetonitrilo; y heteroaromáticos, tales como la piridina. Estos solventes pueden ser también utilizados en combinación.

Se puede llevar a cabo esta reacción en presencia de una base.

Como ejemplos de dicha base, se pueden incluir bases orgánicas y bases inorgánicas, tales como la trietilamina, la diisopropilamina, el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), la piridina, el terc-butóxido de potasio, el carbonato de sodio, el bicarbonato de sodio, el carbonato de potasio o el hidróxido de sodio.

Dicha base es utilizada con respecto al compuesto representado por la fórmula general [2] en una proporción molar de 0,5 o superior:1, y preferiblemente en una proporción molar de entre 1:1 y 10:1.

Se utiliza el compuesto representado por la fórmula general [3] con respecto al compuesto representado por la fórmula general [2] en una proporción molar de 1 o superior:1, y preferiblemente en una proporción molar de entre 1:1 y 20:1.

Esta reacción puede ser llevada a cabo generalmente a entre -100°C y 200°C, y preferiblemente a entre -60°C y 100°C, durante 10 minutos a 20 horas.

Se puede usar directamente el compuesto obtenido representado por la fórmula general [4] en la reacción siguiente sin aislarlo.

(1-2) Cuando R<sup>3a</sup> en el compuesto representado por la fórmula general [4] es un grupo hidroxilo no protegido, se somete el anterior compuesto de fórmula general [4] a una reacción común de protección de grupos hidroxilo para inducirlo a convertirse en el compuesto representado por la fórmula general [4a].

Se puede llevar a cabo esta reacción por métodos conocidos, por ejemplo por el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, pp. 10-118, 1991, Theodora W. Green, John Wiley & Sons, Inc., o un método equivalente al mismo.

Como ejemplos de un compuesto utilizado en dicha reacción de protección de grupos hidroxilo, se pueden incluir: anhídridos de ácido, tales como el anhídrido acético; haluros de ácido, tales como el cloruro de benzoílo, el cloruro de pivaloílo, el cloruro de metoxicarbonilo o el cloruro de etoxicarbonilo; haluros, tales como el cloruro de metoximetilo, el cloruro de benciloximetilo, el cloruro de bencilo, el bromuro de bencilo, el cloruro de tritilo o el cloruro de trietilsililo; compuestos de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como el ácido benzoico; compuestos de dialcoxialquilo, tales como el dimetoximetano; y compuestos alcoxivinílicos no cíclicos y cíclicos, tales como el 2-metoxipropeno o el 3,4-dihidro-2H-pirano.

Se utiliza el compuesto usado en una reacción de protección de grupos hidroxilo en una proporción molar con respecto al compuesto representado por la fórmula general [4] de 1 o superior:1, y preferiblemente de entre 1:1 y 2:1.

Una reacción de protección de grupos hidroxilo que utiliza un anhídrido de ácido, un haluro de ácido o un haluro es generalmente llevada a cabo en presencia de una base o un agente deshalogenante. Como ejemplos de base aquí utilizada, se pueden incluir bases orgánicas y bases inorgánicas, tales como la trietilamina, la N,N-diisopropilamina, el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), la piridina, la 4-dimetilaminopiridina, el terc-butóxido de potasio, el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio o el hidruro de sodio. Como ejemplos de agente deshidrogenante, se pueden incluir compuestos de plata, tales como el óxido de plata.

Una reacción de protección de grupos hidroxilo que utiliza un compuesto de ácido carboxílico orgánico es llevada a cabo en un agente deshidratante. Como ejemplos de agente deshidratante aquí utilizado, se puede incluir trifenilfosfina-azodicarboxilato de diisopropilo.

Además, una reacción de protección de grupos hidroxilo que utiliza un anhídrido de ácido, un compuesto dialcoxialquílico o un compuesto alcoxivinílico no cíclico o cíclico es preferiblemente llevada a cabo en presencia de un catalizador ácido. Como ejemplos de ácido aquí utilizado, se pueden incluir: ácidos sulfónicos orgánicos, tales como el ácido p-toluensulfónico; ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico; y ácidos de Lewis, tales como el trifluoruro de boro, un complejo trifluoruro de boro-éter dietílico o un complejo trifluoruro de boro-tetrahidrofurano.

5 Se pueden utilizar una base, un agente deshalogenante o un agente deshidratante usados en esta reacción en una proporción molar con respecto al compuesto empleado en la reacción de protección de grupos hidroxilo de 1 o superior:1, y preferiblemente de entre 1:1 y 2:1. Se puede usar un catalizador ácido en una proporción molar con respecto al compuesto representado por la fórmula general [4] de entre 0,001:1 y 10:1, y preferiblemente de entre 0,01:1 y 1:1.

10 Se puede usar cualquier solvente en esta reacción, siempre que no afecte a la reacción. Como ejemplos de dicho solvente, se pueden incluir: hidrocarburos halogenados, tales como el cloruro de metileno o el cloroformo; éteres, tales como el tetrahidrofurano o el dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como el benceno, el tolueno o el xileno; sulfóxidos, tales como el sulfóxido de dimetilo; amidas, tales como la N,N-dimetilformamida; ésteres, tales como el acetato de etilo; cetonas, tales como la acetona o la metiletilcetona; nitrilos, tales como el acetonitrilo; y heteroaromáticos, tales como la piridina. Estos solventes pueden ser usados también en combinación.

15 Esta reacción puede ser llevada a cabo generalmente a entre -100°C y 200°C, y preferiblemente a entre -60°C y 100°C, durante 10 minutos a 30 horas.

Más aún, también se pueden usar como solvente el reactivo de reacción o la base utilizados en cada uno de los métodos de producción antes mencionados, dependiendo de sus propiedades.

20 Se puede usar el compuesto obtenido representado por la fórmula general [4a] en la reacción siguiente sin aislarlo.

(1-3) Se somete el compuesto representado por la fórmula general [4] o [4a] a una reacción de reducción común, para producir el compuesto representado por la fórmula general [1].

25 Se puede llevar a cabo esta reacción de reducción por métodos conocidos, por ejemplo mediante el método descrito en Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 15, [II], The Chemical Society of Japan, pp. 29-244, 1977 (Maruzen), o un método equivalente al mismo.

30 Se puede usar cualquier solvente en esta reacción, siempre que no afecte a la reacción. Como ejemplos de dicho solvente, se pueden incluir: hidrocarburos halogenados, tales como el cloruro de metileno o el cloroformo; éteres, tales como el tetrahidrofurano o el dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como el benceno, el tolueno o el xileno; y alcoholes, tales como el metanol, el etanol o el isopropanol. Estos solventes pueden ser también utilizados en combinación.

35 Como ejemplos de agente reductor, se pueden incluir: hidruros de aluminio, tales como el hidruro de litio y aluminio, e hidruros de boro, tales como el diborano, un complejo borano-tetrahidrofurano, un complejo borano-sulfuro de dimetilo o el borohidruro de sodio.

40 Cuando se usa borohidruro de sodio como agente reductor, la reacción es preferiblemente llevada a cabo en presencia de un ácido de Lewis, tal como el trifluoruro de boro, un complejo trifluoruro de boro-éter dietílico o un complejo trifluoruro de boro-tetrahidrofurano.

45 Dicho agente reductor puede ser utilizado en una proporción molar con respecto al compuesto representado por la fórmula general [4] o [4a] de 0,2:1 o superior, y preferiblemente de entre 0,5:1 y 10:1.

El ácido de Lewis puede ser utilizado en una proporción molar con respecto a dicho agente reductor de 1 o superior:1, y preferiblemente de entre 4/3:1 y 2:1.

50 Esta reacción puede ser llevada generalmente a cabo a entre -50°C y 200°C, y preferiblemente a entre 0°C y 110°C, durante 10 minutos a 20 horas.

[Método de producción 2]

55 Se deja que el compuesto representado por la fórmula general [3] reaccione con el compuesto representado por la fórmula general [5] en presencia o ausencia de base, para producir el compuesto representado por la fórmula general [1a].

60 Se puede usar cualquier solvente en esta reacción, siempre que no afecte a la reacción. Como ejemplos de dicho solvente, se pueden incluir: agua; hidrocarburos halogenados, tales como el cloruro de metileno o el cloroformo; hidrocarburos aromáticos, tales como el benceno, el tolueno o el xileno; éteres, tales como el tetrahidrofurano o el dioxano; alcoholes, tales como el metanol y el etanol; nitrilos, tales como el acetonitrilo; amidas, tales como la N,N-dimetilformamida; y sulfóxidos, tales como el sulfóxido de dimetilo. Estos solventes también pueden ser usados en combinación.

Como ejemplos de base utilizada según sea necesario, se pueden incluir bases orgánicas y bases inorgánicas, tales como la trietilamina, la diisopropiletilamina, el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), la piridina, el terc-butóxido de potasio, el carbonato de sodio, el bicarbonato de sodio, el carbonato de potasio o el hidróxido de sodio.

5 Dicha base puede ser utilizada en una proporción molar con respecto al compuesto representado por la fórmula general [5] de 0,5 o superior:1, y preferiblemente de entre 1:1 y 20:1.

Más aún, también se puede llevar a cabo esta reacción en presencia de un catalizador.

10 Como ejemplos de catalizador, se pueden incluir el yoduro de potasio y el yoduro de sodio.

Dicho catalizador puede ser usado en una proporción molar con respecto al compuesto representado por la fórmula general [5] de entre 0,01:1 y 10:1, y preferiblemente de entre 0,1:1 y 1:1.

15 El compuesto representado por la fórmula general [3] puede ser utilizado con respecto al compuesto representado por la fórmula general [5] en una proporción molar de 1 o superior:1, y preferiblemente en una proporción molar de entre 1:1 y 20:1.

20 Esta reacción puede ser llevada a cabo generalmente a entre 0°C y 200°C, y preferiblemente a entre 20°C y 150°C, durante 10 minutos a 20 horas.

Más aún, también se pueden utilizar como solvente el reactivo de la reacción o la base utilizados en cada uno de los métodos de producción anteriormente mencionados, dependiendo de sus propiedades.

25 [Método de producción 3]

Se deja que el compuesto representado por la fórmula general [7] reaccione con el compuesto representado por la fórmula general [6] en presencia de una base, para producir el compuesto representado por la fórmula general [1b].

30 Esta reacción puede ser llevada a cabo por métodos conocidos, por ejemplo por los métodos descritos en Tetrahedron Letters, Vol. 38, pp. 3251-3254, 1975, y Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14, [I], The Chemical Society of Japan, pp. 567-611, 1977 (Maruzen), o métodos equivalentes a éstos.

35 Como ejemplos de base, se pueden incluir el hidruro de sodio, el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio y el terc-butóxido de potasio.

40 Se puede usar cualquier solvente en esta reacción, siempre que no afecte a la reacción. Como ejemplos de dicho solvente, se pueden incluir: hidrocarburos halogenados, tales como el cloruro de metileno o el cloroformo; éteres, tales como el tetrahidrofurano o el dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como el benceno, el tolueno o el xileno; sulfóxidos, tales como el sulfóxido de dimetilo; amidas, tales como la N,N-dimetilformamida; y agua. Estos solventes también pueden ser utilizados en combinación.

Se puede llevar a cabo esta reacción en presencia o ausencia de catalizador.

45 Como ejemplos de catalizador aquí empleado, se pueden incluir catalizadores de transferencia de fases comúnmente conocidos de sales de amonio cuaternario. Como ejemplos preferidos, se pueden incluir el hidrógeno sulfato de tetra-n-butilamonio y el bromuro de tetra-n-butilamonio.

50 En esta reacción, el compuesto representado por la fórmula general [7] y la base pueden ser utilizados cada uno con respecto al compuesto representado por la fórmula general [6] en una proporción molar de 1 o superior:1, y preferiblemente en una proporción molar de entre 1:1 y 20:1. El catalizador es utilizado con respecto al compuesto anterior en una proporción molar de entre 0,001:1 y 1:1.

55 Esta reacción puede ser llevada a cabo generalmente a entre -50°C y 200°C, y preferiblemente a entre 0°C y 150°C, durante 10 minutos a 20 horas.

[Método de producción 4]

60 Se deja que el compuesto representado por la fórmula general [9] reaccione con el compuesto representado por la fórmula general [8] en presencia o ausencia de base, para producir el compuesto representado por la fórmula general [1b].

Esta reacción puede ser llevada a cabo por métodos conocidos, por ejemplo por el mismo método que en el Método

de producción 3.

[Método de producción 5]

- 5 (5-1) Se somete el compuesto representado por la fórmula general [1a] o el compuesto representado por la fórmula general [1b] a una reacción común de desprotección, para producir el compuesto representado por la fórmula general [1c].

10 Esta reacción puede ser llevada a cabo por métodos conocidos, por ejemplo por el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, pp. 10-118 y 309-405, 1991, Theodora W. Green, John Wiley & Sons, Inc., o un método equivalente a éste.

15 Se lleva a cabo esta reacción de desprotección, por ejemplo, en condiciones consistentes en la hidrólisis y transesterificación en presencia de ácido o de base, la reacción de sustitución y disociación en presencia de un catalizador ácido o la hidrogenación en presencia de un catalizador metálico. Como ejemplos de base aquí utilizada, se pueden incluir bases inorgánicas, tales como el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio o el hidruro de sodio. Como ejemplos de ácido aquí utilizado, se pueden incluir: ácidos sulfónicos orgánicos, tales como el ácido p-toluensulfónico; ácidos carboxílicos orgánicos, tales como el ácido fórmico, el ácido acético o el ácido trifluoroacético; ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico; y ácidos de Lewis, tales como el trifluoruro de boro, un complejo trifluoruro de boro-éter dietílico o un complejo trifluoruro de boro-tetrahidrofurano. Como ejemplos de catalizador metálico, se pueden incluir metales de transición, tales como platino, paladio, paladio carbono o hidróxido de paladio.

25 La base empleada en esta reacción puede ser utilizada en una proporción molar con respecto al compuesto representado por la fórmula general [1a] o [1b] de 1 o superior:1, y preferiblemente de entre 1:1 y 5:1. El ácido puede ser utilizado con respecto al compuesto representado por la fórmula general [1a] o [1b] en una proporción molar de 1 o superior:1, y preferiblemente en una proporción molar de entre 1,1:1 y 100:1. Además, el catalizador metálico puede ser utilizado con respecto al compuesto representado por la fórmula general [1a] o [1b] en una cantidad catalítica, y preferiblemente en una proporción ponderal de entre el 0,01% y el 30%.

30 Se puede usar cualquier solvente en esta reacción, en la medida en que no afecte a la reacción. Como ejemplos de dicho solvente, se pueden incluir: hidrocarburos halogenados, tales como el cloruro de metileno o el cloroformo; éteres, tales como el tetrahidrofurano o el dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como el benceno, el tolueno o el xileno; sulfóxidos, tales como el sulfóxido de dimetilo; amidas, tales como la N,N-dimetilformamida; ésteres, tales como el acetato de etilo; cetonas, tales como la acetona o la metiletilcetona; nitrilos, tales como el acetonitrilo; alcoholes, tales como el metanol o el etanol; ácidos carboxílicos orgánicos, tales como el ácido fórmico o el ácido acético; y agua. Estos solventes pueden ser también utilizados en combinación.

40 Esta reacción puede ser llevada a cabo generalmente a entre -100°C y 200°C, y preferiblemente a entre -60°C y 120°C, durante 10 minutos a 20 horas.

Más aún, se puede utilizar también como solvente la base empleada en cada uno de los métodos de producción antes mencionados, dependiendo de sus propiedades.

- 45 (5-2) Se somete el compuesto representado por la fórmula general [1c] a una reacción común de protección para un grupo hidroxilo y un grupo amino o a una reacción de alquilación de un grupo amino, para inducirlo a convertirse en el compuesto representado por la fórmula general [1b].

50 Se puede llevar a cabo la reacción de protección de grupos hidroxilo por métodos conocidos, por ejemplo mediante el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, pp. 10-118, 1991, Theodora W. Green, John Wiley & Sons, Inc., o un método equivalente a éste. Se puede llevar a cabo esta reacción por el mismo método que en el Ejemplo (1-2).

55 Se puede llevar a cabo la reacción de protección de grupos amino por métodos conocidos, por ejemplo por el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, pp. 309-405, 1991, Theodora W. Green, John Wiley & Sons, Inc., o un método equivalente a éste.

60 Como ejemplos de compuesto utilizado en la reacción de protección de grupos amino, se pueden incluir: anhídridos de ácido, tales como el anhídrido acético, y haluros de ácido, tales como el cloruro de acetilo, el cloruro de benzoilo, el cloruro de metanosulfonilo o el cloruro de tosilo. Dicho compuesto puede ser utilizado en una proporción molar con respecto al compuesto representado por la fórmula general [1c] de 1 o superior:1, y preferiblemente de entre 1:1 y 2:1.

Esta reacción es generalmente llevada a cabo en presencia de base. Como ejemplos de dicha base, se pueden incluir bases orgánicas y bases inorgánicas, tales como la trietilamina, la diisopropiletilamina, el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), la piridina, el terc-butóxido de potasio, el carbonato de sodio, el bicarbonato de sodio, el carbonato de potasio o el hidróxido de sodio.

5 Se puede usar dicha base en una proporción molar con respecto al compuesto representado por la fórmula general [1c] de 0,5 o superior:1, y preferiblemente de entre 1:1 y 10:1.

10 Se puede usar cualquier solvente en esta reacción, siempre que no afecte a la reacción. Como ejemplos de dicho solvente, se pueden incluir: hidrocarburos halogenados, tales como el cloruro de metileno o el cloroformo; éteres, tales como el tetrahidrofurano o el dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como el benceno, el tolueno o el xileno; sulfóxidos, tales como el sulfóxido de dimetilo; amidas, tales como la N,N-dimetilformamida; ésteres, tales como el acetato de etilo; cetonas, tales como la acetona o la metiletilcetona; nitrilos, tales como el acetonitrilo; alcoholes, tales como el metanol o el etanol; y agua. Estos solventes pueden también ser utilizados en combinación.

15 Esta reacción puede ser llevada a cabo generalmente a entre -100°C y 200°C, y preferiblemente a entre -60°C y 100°C, durante 10 minutos a 20 horas.

20 Más aún, se puede llevar a cabo una reacción de alquilación de un grupo amino por métodos conocidos, por ejemplo mediante el método descrito en Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14 [III], The Chemical Society of Japan, pp. 1332-1399, 1977 (Maruzen), o un método equivalente a éste.

25 Como ejemplos de compuesto utilizado en dicha reacción de alquilación de un grupo amino, se pueden incluir compuestos carbonilo, tales como formalina, paraformaldehído, acetaldehído o acetona.

Se puede utilizar dicho compuesto en una proporción molar con respecto al compuesto representado por la fórmula general [1c] de 1 o superior:1, y preferiblemente de entre 1:1 y 5:1.

30 Esta reacción es generalmente llevada a cabo en presencia de un agente reductor. Como ejemplos de agente reductor, se pueden incluir borohidruros, tales como el borohidruro de sodio.

Dicho agente reductor puede ser utilizado en una proporción molar con respecto al compuesto carbonilo de 0,5 o superior:1, y preferiblemente de entre 1:1 y 10:1.

35 Se puede usar cualquier solvente en esta reacción, siempre que no afecte a la reacción. Como ejemplos de dicho solvente, se pueden incluir: agua; hidrocarburos halogenados, tales como el cloruro de metileno o el cloroformo; hidrocarburos aromáticos, tales como el benceno, el tolueno o el xileno; éteres, tales como el tetrahidrofurano o el dioxano; y alcoholes, tales como el metanol o el etanol. Estos solventes pueden también ser utilizados en combinación.

40 Se puede llevar a cabo esta reacción generalmente a entre -100°C y 200°C, y preferiblemente a entre 0°C y 100°C, durante 10 minutos a 30 horas.

45 El reactivo de la reacción utilizado en cada uno de los métodos de producción antes mencionados puede ser también empleado como solvente, dependiendo de sus propiedades.

Además, en los métodos de producción antes mencionados, también se pueden utilizar los compuestos representados por las fórmulas generales [1a], [1b], [1c], [2] a [9] y [4a] en forma de sales. Son ejemplos de tales sales los mismos que los del compuesto representado por la fórmula general [1].

50 Cuando hay presencia de isómeros (por ejemplo, isómeros ópticos, isómeros geométricos y tautómeros) en los compuestos representados por las fórmulas generales [1a], [1b], [1c], [2] a [9] y [4a], se pueden emplear todos estos isómeros representados por las fórmulas generales [1a], [1b], [1c], [2] a [9] y [4a]. Además, también se pueden utilizar hidratos, solvatos y todas las formas cristalinas.

55 Más aún, se pueden utilizar los compuestos representados por las fórmulas generales [1a], [1b], [1c], [2] a [9] y [4a] directamente en la reacción siguiente sin aislarlos.

60 Cuando los compuestos representados por las fórmulas generales [1], [1a], [1b], [1c], [2] a [9] y [4a] tienen un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo carboxilo, dicho grupo hidroxilo, grupo amino o grupo carboxilo ha sido previamente protegido con un grupo protector común, y, tras completarse la reacción, se puede disociar dicho grupo protector por métodos conocidos, según sea necesario. Más aún, se someten los derivados de éter alquílico representados por las fórmulas generales [1], [1a], [1b] y [1c] o sus sales, por ejemplo, al uso combinado apropiado

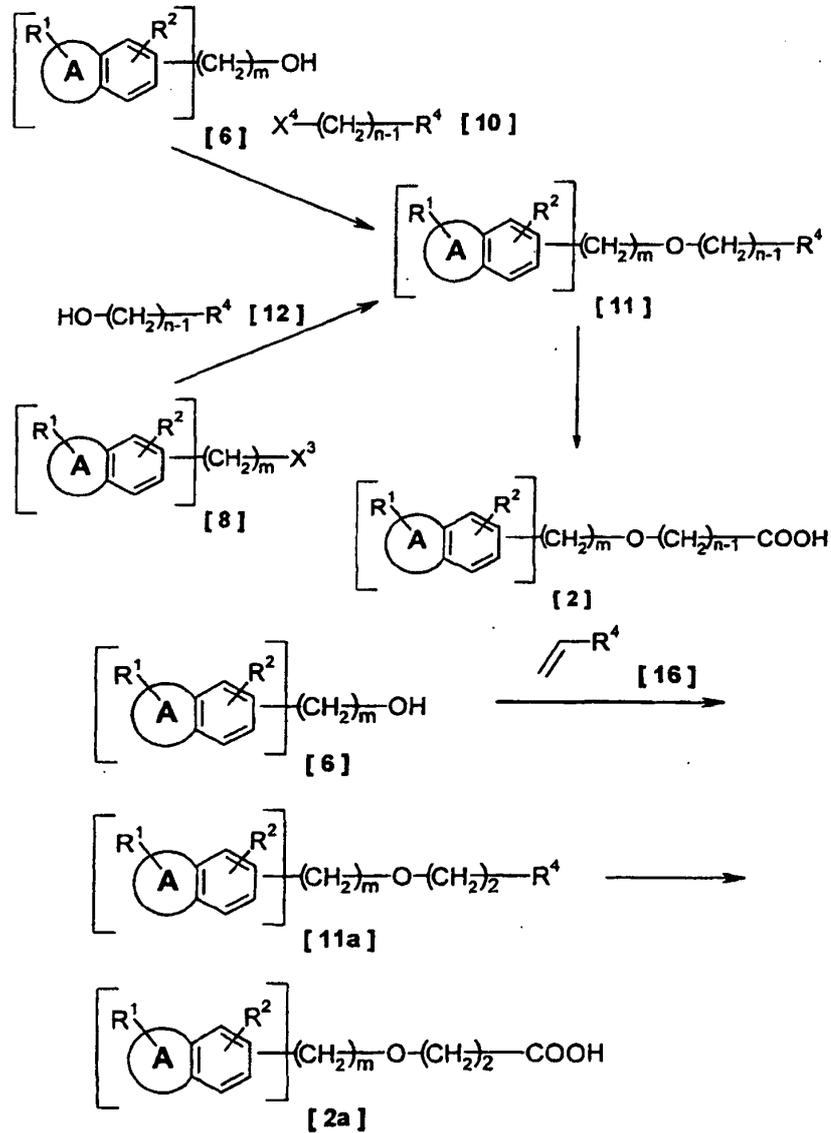
de métodos conocidos, tales como una reacción de oxidación, una reacción de reducción, una reacción de alquilación, una reacción de halogenación, una reacción de sulfonilación, una reacción de sustitución, una reacción de deshidratación y una reacción de hidrólisis, para inducirlos a convertirse en otro tipo de derivado de éter alquílico representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo.

Se pueden aislar y purificar los derivados de éter alquílico así obtenidos representados por las fórmulas generales [1], [1a], [1b] y [1c], o sus sales, por métodos comunes, tales como extracción, cristalización, destilación o cromatografía.

A continuación, se describirá un método de producción de los compuestos representados por las fórmulas generales [2] y [5] utilizados como materias primas para la producción del compuesto de la presente invención.

Se puede producir el compuesto representado por la fórmula general [2] por métodos conocidos o combinando apropiadamente tales métodos, por ejemplo mediante el siguiente método de producción A.

**Método de producción A**



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, X<sup>3</sup>, m y n tienen los mismos significados que los definidos anteriormente; R<sup>4</sup> representa un grupo ciano, un grupo alcoxicarbonilo inferior, un grupo dialquilaminocarbonilo o un grupo aminocarbonilo cíclico; y X<sup>4</sup>

representa un grupo saliente.

5 (A-1) Se deja que el compuesto representado por la fórmula general [10] reaccione con el compuesto representado por la fórmula general [6] en presencia de una base, para producir el compuesto representado por la fórmula general [11].

10 Se puede llevar a cabo esta reacción por métodos conocidos, por ejemplo por el método descrito en Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14 [I], The Chemical Society of Japan, pp. 567-611, 1977 (Maruzen), o un método equivalente a éste.

10 (A-2) Se deja que el compuesto representado por la fórmula general [12] reaccione con el compuesto representado por la fórmula general [8] en presencia de una base, para producir el compuesto representado por la fórmula general [11].

15 Se puede llevar a cabo esta reacción por métodos conocidos, por ejemplo por el mismo método que el Método de producción (A-1).

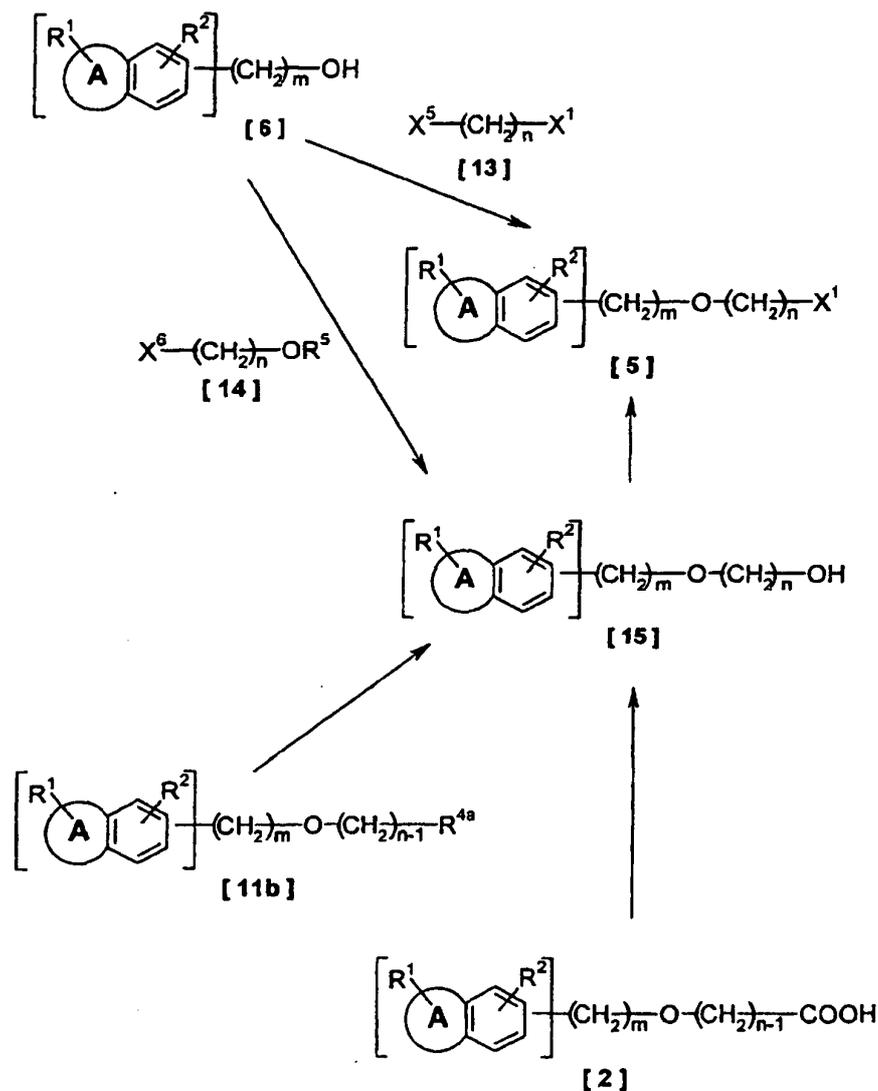
20 (A-3) Se somete el compuesto representado por la fórmula general [11] a una reacción común de hidrólisis de un nitrilo, éster o amida, para producir el compuesto representado por la fórmula general [2]. Se puede llevar a cabo esta reacción por métodos conocidos, por ejemplo mediante los métodos descritos en Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14 [II], The Chemical Society of Japan, pp. 930-950, 1977 (Maruzen), y en Protective Groups in Organic Synthesis, pp. 152-192, 1981, Theodora W. Green, John Wiley & Sons. Inc., o por métodos equivalentes a éstos.

25 (A-4) Se deja que el compuesto representado por la fórmula general [16] reaccione con el compuesto representado por la fórmula general [6] mediante la reacción de adición de Michael en presencia de una base, para producir el compuesto representado por la fórmula general [11a]. Esta reacción puede ser llevada a cabo por métodos conocidos, por ejemplo por los métodos descritos en Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 41, pp. 1659-1663, 1993; en Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14 [I], The Chemical Society of Japan, pp. 585-587, 1977 (Maruzen); y en JP-A-3-99038, o por métodos equivalentes a éstos.

30 (A-5) Se somete el compuesto representado por la fórmula general [11a] a una reacción común de hidrólisis de un nitrilo, éster o amida, para producir el compuesto representado por la fórmula general [2a]. Esta reacción puede ser llevada a cabo por métodos conocidos, por ejemplo por el mismo método que el descrito anteriormente en (A-3).

35 Se puede producir el compuesto representado por la fórmula general [5] por métodos conocidos o combinando apropiadamente tales métodos, por ejemplo mediante el siguiente método de producción B.

Método de producción B



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, A, m y n tienen los mismos significados que los definidos anteriormente; R<sup>4a</sup> representa un grupo alcóxicarbonilo; R<sup>5</sup> representa un grupo protector de hidroxilo estable en condiciones básicas; y X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> representan cada uno un grupo saliente.

Como ejemplos del grupo protector de hidroxilo estable en condiciones básicas, se pueden incluir: grupos alquilo inferior, tales como terc-butilo; grupos alqueno inferior, tales como alilo; grupos aralquilo inferior, tales como bencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo o tritilo; grupos heterocíclicos que contienen oxígeno y que contienen azufre, tales como tetrahidrofurilo, tetrahidropiraniolo o tetrahidrotiopiraniolo; grupos alcoxi inferior-alquilo inferior, tales como metoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo o 1-metil-1-metoxietilo; y grupos sililo sustituidos, tales como terc-butildimetilsililo o difenildimetilsililo.

(B-1) Se deja que el compuesto representado por la fórmula general [13] reaccione con el compuesto representado por la fórmula general [6], para producir el compuesto representado por la fórmula general [5]. Esta reacción puede ser llevada a cabo por métodos conocidos, por ejemplo mediante los métodos descritos en Tetrahedron Letters, Vol. 38, pp. 3251-3254, 1975, y en Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14 [I], The Chemical Society of Japan, pp. 567-611, 1977 (Maruzen), o por métodos equivalentes a éstos.

(B-2) Se deja que el compuesto representado por la fórmula general [14] reaccione con el compuesto representado por la fórmula general [6] y, a continuación, se disocia el grupo protector, para producir el compuesto representado

por la fórmula general [15]. Esta reacción puede ser llevada a cabo por métodos conocidos, por ejemplo por el mismo método que en el Método de producción 3, seguido de disociación del grupo protector.

5 (B-3) Se somete el compuesto representado por la fórmula general [2] o el compuesto representado por la fórmula general [11b] a una reacción común de reducción, para producir el compuesto representado por la fórmula general [15]. Esta reacción de reducción puede ser llevada a cabo por métodos conocidos, por ejemplo por el método descrito en Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 15, pp. 26-244, 1977 (Maruzen), o un método equivalente a éste.

10 (B-4) Se deja que un agente halogenante o un agente sulfonilante reaccione con el compuesto representado por la fórmula general [15] en presencia o ausencia de base, para producir el compuesto representado por la fórmula general [5].

15 Como ejemplos de solvente empleado en esta reacción, se pueden incluir: hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo; éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; ésteres, tales como acetato de etilo; y nitrilos, tales como acetonitrilo. Estos solventes pueden ser también usados en combinación.

20 Además, como ejemplos de base utilizada en esta reacción según sea necesario, se pueden incluir bases orgánicas o inorgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), piridina, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o hidruro de sodio.

25 Como ejemplos de agente halogenante, se pueden incluir el oxiclorigenante de fósforo, el oxibromuro de fósforo, el tricloruro de fósforo, el pentacloruro de fósforo, el tetrabromuro de carbono-trifenilfosfina y el cloruro de tionilo.

Como ejemplos de agente sulfonilante, se pueden incluir el cloruro de metanosulfonilo y el cloruro de p-toluensulfonilo.

30 Dicho agente halogenante, agente sulfonilante o base puede ser utilizado con respecto al compuesto representado por la fórmula general [15] en una proporción molar de 1 o superior:1, y preferiblemente en una proporción molar de entre 1:1 y 2:1.

35 Esta reacción puede ser llevada a cabo generalmente a entre -50°C y 200°C, y preferiblemente a entre 0°C y 50°C, durante 10 minutos a 30 horas.

40 Cuando los compuestos representados por las fórmulas generales [2], [2a], [6], [8], [10] a [16], [11a] y [11b] en los métodos de producción A y B tienen un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo carboxilo, dicho grupo hidroxilo, grupo amino o grupo carboxilo ha sido previamente protegido con un grupo protector común y, tras completarse la reacción, dicho grupo protector puede disociarse por métodos conocidos, según sea necesario.

Más aún, cuando hay presencia de isómeros (por ejemplo, isómeros ópticos, isómeros geométricos y tautómeros) en los compuestos representados por las fórmulas generales [2], [2a], [6], [8], [10] a [16], [11a] y [11b], se pueden usar todos estos isómeros. Además, también se pueden usar hidratos, solvatos y todas las formas cristalinas.

45 Además, se pueden usar los compuestos representados por las fórmulas generales [2], [2a], [6], [8], [10] a [16], [11a] y [11b] directamente en la reacción siguiente sin aislarlos.

50 Se puede formular el compuesto de la presente invención en preparaciones farmacéuticas, tales como agentes orales (una tableta, una cápsula, un polvo, un gránulo, un gránulo fino, una píldora, una suspensión, una emulsión, un jarabe), inyecciones o colirios, añadiendo al mismo diversos tipos de aditivos farmacéuticos, tales como un excipiente, un ligante, un desintegrante, un inhibidor de la desintegración, un agente antiapelmazante/antiadherente, un lubricante, un soporte de absorción/adsorción, un solvente, un expansor, un agente isotonzante, un solubilizador, un emulsionante, un agente suspensor, un espesante, un agente de recubrimiento, un absorbefaciente, un promotor de la gelificación/aglutinación, un estabilizador frente a la luz, un conservante, un agente antihumedad, un estabilizador de emulsión, suspensión o dispersión, un agente para prevenir la coloración, un desoxidante/antioxidante, correctores, un agente colorante, un agente de batido, un agente antiespumante, un agente calmante, un agente antiestático o un tampón/ajustador del pH.

60 Los diversos tipos de agentes antes mencionados son formulados por métodos comunes.

Se pueden preparar preparaciones sólidas orales, tales como una tableta, un polvo o un gránulo, según métodos comunes, utilizando los siguientes aditivos farmacéuticos para dichas preparaciones sólidas, por ejemplo: excipientes, tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa

5 cristalina, fosfato dicálcico anhidro, almidón de maíz o ácido algínico; ligantes, tales como jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, goma laca, metilcelulosa, etilcelulosa, alginato de sodio, goma arábica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, agua o etanol; desintegrantes, tales como almidón seco, ácido algínico, polvos de agar, almidón, almidón  $\alpha$  parcial, polivinilpirrolidona entrecruzada, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica entrecruzada, carboximetilcelulosa cálcica o glicolato de sodio y almidón; inhibidores de la desintegración, tales como alcohol estearílico, ácido esteárico, manteca de cacao o aceite hidrogenado; agentes antiapelmazantes/antiadherentes, tales como silicato de aluminio, hidrógeno fosfato de calcio, óxido de magnesio, talco o anhídrido del ácido silícico; lubricantes, tales como cera de carnauba, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio, silicato de magnesio, aceite endurecido, derivado de aceite vegetal endurecido, aceite de sésamo, cera de abeja blanca, óxido de titanio, gel de hidróxido de aluminio seco, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, talco, hidrógeno fosfato de calcio, laurilsulfato de sodio o polietilenglicol; promotores de la absorción, tales como sales de amonio cuaternario, laurilsulfato de sodio, urea o enzima; y soportes de absorción/adsorción, tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita, anhídrido del ácido silícico, dióxido de silicio hidratado, aluminometasilicato de magnesio o ácido silícico coloidal.

20 Más aún, según sea necesario, se puede procesar una tableta para obtener una tableta recubierta con un agente común de recubrimiento, tal como una tableta recubierta de azúcar, una tableta recubierta de gelatina, una tableta con recubrimiento gástrico, una tableta con recubrimiento entérico y una tableta recubierta de película hidrosoluble.

Se prepara una cápsula mezclando el presente compuesto con los diversos tipos de agentes farmacéuticos antes mencionados y rellenando con la mezcla obtenida una cápsula de gelatina dura o una cápsula blanda.

25 Más aún, el compuesto de la presente invención puede ser también formulado en una suspensión de tipo acuoso u oleoso, una solución, un jarabe y un elixir por métodos comunes, utilizando los diversos tipos de aditivos antes mencionados para preparaciones líquidas, tales como un solvente, un expansor, un agente isotonzante, un solubilizador, un emulsionante, un agente suspensor o un espesante.

30 Se puede preparar una inyección por métodos comunes, utilizando aditivos farmacéuticos para preparaciones líquidas, incluyendo: diluyentes, tales como el agua, el alcohol etílico, el Macrogol, el propilenglicol, el ácido cítrico, el ácido acético, el ácido fosfórico, el ácido láctico, el lactato de sodio, el ácido sulfúrico o el hidróxido de sodio; ajustadores del pH y tampones, tales como el citrato de sodio, el acetato de sodio o el fosfato de sodio; estabilizadores, tales como el piro-sulfito de sodio, el ácido etilendiaminotetraacético, el ácido tioglicólico o el ácido tioláctico; agentes isotonzantes, tales como sales comunes, la glucosa, el manitol o la glicerina; solubilizadores, tales como la carboximetilcelulosa sódica, el propilenglicol, el benzoato de sodio, el benzoato de bencilo, el uretano, la etanolamina o la glicerina; agentes calmantes, tales como el gluconato de calcio, el clorobutanol, la glucosa o el alcohol bencílico; y anestésicos locales.

40 Se puede preparar un colirio según métodos conocidos mezclando apropiadamente el compuesto de la presente invención con conservantes, tales como clorobutanol, deshidroacetato de sodio, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, alcohol fenético, parahidroxibenzoato de metilo o cloruro de bencetonio; tampones, tales como bórax, ácido bórico o dihidrógeno fosfato de potasio; espesantes, tales como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa sódica o sulfato de condroitina; solubilizadores, tales como polisorbato 80 o aceite de ricino endurecido con polioxietileno 60; estabilizadores, tales como edetato de sodio o bisulfito de sodio; o agentes isotonzantes, tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio o glicerina.

50 La administración de las preparaciones antes mencionadas no está particularmente limitada. Se determina según resulte apropiado, dependiendo de la forma de preparación, de la edad del paciente, de su sexo y del grado de los síntomas del paciente, y de otras afecciones.

55 Se selecciona la dosificación del principio activo de la preparación de la presente invención según sea apropiado, dependiendo de la utilización, de la edad del paciente, de su sexo, de la forma de enfermedad y de otras afecciones. En general, se puede administrar la presente preparación a una dosificación de entre 0,1 y 500 mg por adulto al día, de una vez o dividida en varias administraciones.

### Ejemplos

60 La presente invención será descrita en el ejemplo de ensayo, los ejemplos de producción y los ejemplos de formulación siguientes.

Las razones de mezcla de los eluyentes en los ejemplos de producción están todas representadas por razones volumétricas. Los soportes utilizados en la cromatografía en columna son gel de sílice B.W., BW-127ZH, y FL-

100DX (fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd.).

**Ejemplo de ensayo 1.** Efecto protector del nervio retiniano en el modelo de isquemia-reperfusión en retina de rata

5 (a) Preparación del modelo de isquemia-reperfusión en retina

Se preparó un modelo de isquemia-reperfusión en retina de rata por el método parcialmente modificado de Steven Roth *et al.* (Experimental Eye Research, Vol. 65, pp. 771-779, 1997).

10 Como animales experimentales, se usaron ratas SD (SPF, 9 semanas de edad, machos, aproximadamente 300 g de peso corporal). Se anestesió a dichas ratas con halotano (introducción: 4%; retención: 2%; composición del gas: 70% de aire + 30% de oxígeno; velocidad del flujo de gas: 2 l/min). Se puso a la rata sobre una placa de fijación con el lado izquierdo del cuerpo hacia arriba. Se incidió la piel localizada entre el foramen acústico externo y el canto externo del lado izquierdo y se sujetó la porción de piel incisa con un gancho. Se quemó el músculo temporal con un coagulador bipolar (potencia: 4,5 W) y se desprendió del hueso craneal y de la arcada mandibular. A continuación, se separó el nervio óptico bajo un microscopio quirúrgico y se ligó el vaso sanguíneo retiniano central con el nervio óptico así obtenido con un hilo de seda hasta un punto en que el hilo de seda no dañara el nervio óptico, y, a continuación, se fijó el hilo de seda con un clip vascular. Durante una isquemia de 30 minutos, se cerró la porción incisa de la rata y se puso entonces a la rata en una jaula sin anestesia, para dejar que se moviera libremente. 30 minutos después, se retiraron el clip vascular y el hilo de seda de nuevo bajo anestesia con halotano, de tal forma que se dejó que la sangre fluyera de nuevo. A continuación, se suturó la porción incisa. Con objeto de prevenir la infección en el ojo operado (ojo izquierdo), se aplicó al mismo ungüento ocular de ofloxacina y se suturó el párpado para evitar que la córnea se secase.

25 (b) Administración del compuesto de ensayo

Se administró por vía oral un compuesto de ensayo disuelto en agua destilada en una cantidad de 10 mg/kg a la rata desde los 2 días después de la isquemia-reperfusión de la retina, dos veces al día, durante 14 días. Además, se administró agua destilada por vía oral a un grupo control del mismo modo antes descrito.

30

(c) Medición del electroretinograma (ERG)

Se midió el ERG según el método de Kawakami *et al.* (Gifu-dai Iki, Vol. 48, pp. 166-175, 2000). Es decir, tras adaptación a la obscuridad durante aproximadamente 1 hora, se inyectó intramuscularmente una solución mixta consistente en 66 mg/kg de clorhidrato de ketamina y 5 mg/kg de clorhidrato de xilazina en el músculo del muslo de la rata para anestesarla bajo luz roja. A continuación, se mantuvo a la rata en un aparato de estereotaxia cerebral y se la volvió a anestesar mediante colirio con clorhidrato de oxibuprocaina al 0,4%. Se le aplicó luego un electrodo de lente de contacto para ERG. En ese momento, se añadió gota a gota una gotita de adyuvante utilizado para la aplicación de una lente de contacto especial a la córnea a la porción entre el electrodo y la córnea, de manera que se permitió un estrecho contacto entre sí. Se implantó un electrodo de tierra en la piel de la extremidad inferior. Para la estimulación fótica, se aplicó un destello de descarga de luz blanca en un solo disparo por emisión de luz total con un estroboscopio (frecuencia de estimulación: 0,017 Hz). Se puso dicho estroboscopio en una posición de 10 cm desde la superficie anterior de la córnea de la rata. Se sumaron entre sí dos veces las señales eléctricas generadas como resultado de la estimulación fótica y se halló luego la media utilizando un aparato de adición de reacción/análisis de histograma. Se barrió la forma de onda obtenida en un osciloscopio de memoria y se registró después mediante un registrador de matriz térmica. Se realizó la medición del ERG en cada ojo. Como el ERG estaba indicado con el pico de población de la onda (a) y la onda (b), se definió el valor de la amplitud del ERG como el valor desde la parte inferior de la onda (a) hasta el vértice de la onda (b). Se realizó también dicha medición del ERG en el ojo control normal del mismo individuo. Se evaluó el ERG del ojo isquémico como la razón con respecto al valor del ojo control normal. Se midió el ERG tras adaptación a la obscuridad a los 2 días de la isquemia-reperfusión de la retina y aproximadamente 1 hora tras la administración final.

50

(d) Resultados

55 La razón del valor de la amplitud del ERG del ojo isquémico con respecto al ojo control normal era del 35% en el grupo control, al que se había administrado agua destilada. Por el contrario, la misma razón anterior era del 65% en el grupo del maleato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)-3-azetidínol.

**Ejemplo de producción 1 (referencia).**

60

Producción de 1-(2-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)etil)-3-azetidínol

(1) Se disolvieron 1,20 g de ácido 2-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)acético en 12 ml de cloruro de metileno. A

continuación, se añadieron 2,3 ml de trietilamina y 0,38 g de imidazol a la solución obtenida y se enfrió entonces la mezcla hasta 5°C. Se le añadieron luego 0,41 ml de cloruro de tionilo gota a gota y se agitó la mezcla obtenida a la misma temperatura anterior durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -60°C y se le añadieron a continuación 0,82 ml de trietilamina y 0,72 g de clorhidrato de 3-azetidinol. Se agitó la mezcla a la misma temperatura anterior durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua después a la mezcla de reacción y se ajustó su pH a pH 1,0 por adición de 6 mol/l de ácido clorhídrico. A continuación, se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente a presión reducida, para obtener un producto oleoso amarillo, 2-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)-1-(3-hidroxi-1-azetidil)-1-etanona.

(2) Se disolvió la anterior 2-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)-1-(3-hidroxi-1-azetidil)-1-etanona en 12 ml de tetrahidrofurano y se enfrió la solución obtenida hasta 5°C. A continuación, se añadieron gota a gota a la misma 12,7 ml de una solución en tetrahidrofurano que contenía 1 mol/l de complejo borano-tetrahidrofurano y se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadieron luego 10 ml de acetona a la mezcla de reacción y se agitó entonces la mezcla obtenida durante 30 minutos. A continuación, se le añadieron 6,0 ml de ácido clorhídrico a 6 mol/l, seguido de calentamiento hasta el reflujo durante 2 horas. Se enfrió la solución de reacción y se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Se ajustó su pH a pH 13 por adición de una solución acuosa a 2 mol/l de hidróxido de sodio y se separó entonces la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 1,13 g de un producto oleoso amarillo, 1-(2-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)etil)-3-azetidinol. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 3378, 2943, 1438, 1198, 1119, 703. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,66 (2H, t, J=6Hz), 2,9-3,1 (2H, m), 2,99 (2H, t, J=7Hz), 3,46 (2H, t, J=6Hz), 3,6-3,7 (2H, m), 3,67 (2H, t, J=7Hz), 4,41 (1H, qn, J=6Hz), 7,20 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7,27 (1H, d, J=5Hz), 7,41 (1H, d, J=5Hz), 7,66 (1H, d, J=2Hz), 7,78 (1H, d, J=8Hz).

### Ejemplo de producción 2 (referencia)

[Producción de clorhidrato de 1-(2-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)etil)-3-azetidinol

Se disolvieron 1,03 g de 1-(2-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)etil)-3-azetidinol en 4,2 ml de acetato de etilo. A continuación, se añadieron 0,86 ml de una solución en acetato de etilo que contenía 4,76 mol/l de cloruro de hidrógeno seco a la solución obtenida y se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 1 hora y luego a 5°C durante 1 hora. Se recogieron después los cristales precipitados por filtración, se lavaron con acetato de etilo y luego se secaron, para obtener 0,98 g de clorhidrato de 1-(2-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)etil)-3-azetidinol. Punto de fusión: de 101°C a 102°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3132, 2952, 1423, 1340, 1158, 814, 701. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,97 (2H, t, J=7Hz), 3,2-3,3 (2H, m), 3,69 (2H, t, J=7Hz), 3,6-3,8 (2H, m), 3,9-4,1 (2H, m), 4,2-4,4 (2H, m), 4,6-4,8 (1H, m), 7,18 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7,29 (1H, d, J=5Hz), 7,41 (1H, d, J=5Hz), 7,65 (1H, d, J=1Hz), 7,78 (1H, d, J=8Hz).

### Ejemplo de producción 3

Producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-6-il)etoxi)propil)-3-azetidinol

Se disolvió 1,00 g de 6-(2-(3-cloropropoxi)etil)-1-benzotiofeno en 5 ml de sulfóxido de dimetilo. A continuación, se añadieron 0,86 g de clorhidrato de 3-azetidinol y 1,63 g de carbonato de potasio a la solución obtenida y se agitó la mezcla obtenida a 75°C durante 2,5 horas y luego a 95°C durante 1,5 horas. Se enfrió luego la solución de reacción y se añadieron después agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Se ajustó el pH de la mezcla obtenida a pH 1 por adición de ácido clorhídrico a 6 mol/l y se separó entonces la capa acuosa. Se añadió acetato de etilo a la capa acuosa y se ajustó el pH de la mezcla obtenida a pH 10 por adición de una solución acuosa a 2 mol/l de hidróxido de sodio, seguido de separación de la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (eluyente: cloroformo:metanol = 30:1 a 5:1), para obtener 0,28 g de un producto oleoso acromático, 1-(3-(2-(1-benzotiofen-6-il)etoxi)propil)-3-azetidinol. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 3398, 2940, 2867, 1197, 1107, 820, 757. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,60 (2H, qn, J=7Hz), 2,45 (2H, t, J=7Hz), 2,7-2,8 (2H, m), 2,99 (2H, t, J=7Hz), 3,45 (2H, t, J=7Hz), 3,5-3,6 (2H, m), 3,66 (2H, t, J=7Hz), 4,37 (1H, qn, J=6Hz), 7,23 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7,29 (1H, d, J=5Hz), 7,37 (1H, d, J=5Hz), 7,73 (1H, d, J=1Hz), 7,74 (1H, d, J=8Hz).

### Ejemplo de producción 4

Producción de clorhidrato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-6-il)etoxi)propil)-3-azetidinol

Se disolvieron 0,28 g de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-6-il)etoxi)propil)-3-azetidinol en 3,0 ml de acetato de etilo. A continuación, se añadieron 0,35 ml de una solución en acetato de etilo que contenía 3,25 mol/l de cloruro de hidrógeno seco a la solución obtenida y se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 1 hora. Se destiló luego el solvente a presión reducida, para obtener 0,30 g de un producto oleoso amarillo claro, clorhidrato de

1-(3-(2-(1-benzotiofen-6-il)etoxi)propil)-3-azetidinol. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 3264, 2866, 2596, 1398, 1109, 1048, 821. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,81 (2H, qn, J=6Hz), 2,92 (2H, t, J=6Hz), 2,98 (2H, t, J=6Hz), 3,46 (2H, t, J=6Hz), 3,68 (2H, t, J=6Hz), 3,8-3,9 (2H, m), 3,8-4,0 (2H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 7,23 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7,31 (1H, d, J=5Hz), 7,39 (1H, d, J=5Hz), 7,74 (1H, d, J=1Hz), 7,76 (1H, d, J=8Hz).

5

### Ejemplo de producción 5

Producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-2-il)etoxi)propil)-3-azetidinol

10 Se obtuvo un producto oleoso acromático, 1-(3-(2-(1-benzotiofen-2-il)etoxi)propil)-3-azetidinol, del mismo modo que en el Ejemplo de producción 3. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 3366, 2942, 2856, 1458, 1436, 1113, 750. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,64 (2H, qn, J=7Hz), 2,49 (2H, t, J=7Hz), 2,7-2,8 (2H, m), 3,15 (2H, t, J=7Hz), 3,50 (2H, t, J=7Hz), 3,5-3,7 (2H, m), 3,71 (2H, t, J=7Hz), 4,3-4,4 (1H, m), 7,06 (1H, s), 7,2-7,4 (2H, m), 7,67 (1H, dd, J=1, 7Hz), 7,77 (1H, dd, J=1, 7Hz).

### 15 Ejemplo de producción 6

Producción de clorhidrato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-2-il)etoxi)propil)-3-azetidinol

20 Se obtuvo un producto oleoso amarillo claro, clorhidrato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-2-il)etoxi)propil)-3-azetidinol, del mismo modo que en el Ejemplo de producción 4. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 3290, 2868, 1457, 1436, 1113, 751. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,83 (2H, qn, J=6Hz), 2,91 (2H, t, J=6Hz), 3,16 (2H, t, J=6Hz), 3,52 (2H, t, J=6Hz), 3,74 (2H, t, J=6Hz), 3,7-3,8 (2H, m), 3,7-3,9 (2H, m), 4,3-4,5 (1H, m), 7,09 (1H, s), 7,27 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7,33 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7,69 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7,78 (1H, dd, J=1, 8Hz).

### 25 Ejemplo de producción 7

Producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-7-il)etoxi)propil)-3-azetidinol

30 Se obtuvo un producto oleoso acromático, 1-(3-(2-(1-benzotiofen-7-il)etoxi)propil)-3-azetidinol, del mismo modo que en el Ejemplo de producción 3. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 3386, 2942, 2856, 1458, 1105, 796, 755, 700. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,61 (2H, qn, J=7Hz), 2,45 (2H, t, J=7Hz), 2,7-2,8 (2H, m), 3,17 (2H, t, J=7Hz), 3,48 (2H, t, J=7Hz), 3,5-3,7 (2H, m), 3,79 (2H, t, J=7Hz), 4,3-4,5 (1H, m), 7,20 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7,32 (1H, t, J=8Hz), 7,36 (1H, d, J=5Hz), 7,43 (1H, d, J=5Hz), 7,70 (1H, dd, J=1, 8Hz).

### 35 Ejemplo de producción 8

Producción de clorhidrato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-7-il)etoxi)propil)-3-azetidinol

40 Se obtuvo un cristal acromático, clorhidrato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-7-il)etoxi)propil)-3-azetidinol, del mismo modo que en el Ejemplo de producción 2. Punto de fusión: de 105°C a 106°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3252, 2806, 2620, 1398, 1130, 1106, 811, 708. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,82 (2H, qn, J=6Hz), 2,8-3,0 (2H, m), 3,16 (2H, t, J=6Hz), 3,47 (2H, t, J=6Hz), 3,83 (2H, t, J=6Hz), 3,7-4,1 (4H, m), 4,5-4,7 (1H, m), 7,21 (1H, d, J=8Hz), 7,36 (1H, t, J=8Hz), 7,38 (1H, d, J=5Hz), 7,46 (1H, d, J=5Hz), 7,73 (1H, d, J=8Hz).

### 45 Ejemplo de producción 9

Producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)-3-azetidinol

50 (1) Se suspendieron 5,00 g de ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico en 12,5 ml de tolueno y se añadió entonces 0,1 ml de N,N-dimetilformamida. A continuación, se añadieron gota a gota 1,68 ml de cloruro de tionilo a 15°C y se agitó luego la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió esta mezcla de reacción gota a gota a 25 ml de una solución acuosa que contenía 4,44 g de 3-hidroxiacetidina-1/2 tartrato y 3,76 g de hidróxido de sodio a 10°C y se agitó entonces la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con ácido clorhídrico diluido y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (eluyente: cloroformo:acetona = 3:1 a 1:1) y se cristalizó después con éter diisopropílico, para obtener 5,48 g de un cristal acromático, 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)-1-(3-hidroxi-1-azetidil)-1-propanona. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3316, 2875, 1610, 1481, 1112, 992, 706. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,2-2,4 (2H, m), 2,98 (2H, t, J=7Hz), 3,6-3,8 (5H, m), 3,8-4,0 (1H, m), 4,1-4,3 (2H, m), 4,4-4,4 (1H, m), 7,20 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7,28 (1H, dd, J=1, 5Hz), 7,41 (1H, d, J=5Hz), 7,6-7,7 (1H, m), 7,79 (1H, d, J=8Hz).

60

(2) Se disolvieron 5,00 g de 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)-1-(3-hidroxi-1-azetidil)-1-propanona en 20 ml de

tetrahidrofurano y se añadieron entonces 1,09 g de borohidruro de sodio. A continuación, se añadieron gota a gota 4,25 ml de un complejo trifluoruro de boro-tetrahidrofurano a 10°C y se agitó luego la mezcla obtenida a la misma temperatura durante 1 hora y después a 40°C durante 3 horas. A continuación, se enfrió la solución de reacción hasta 10°C. Seguidamente, se añadieron gota a gota 30 ml de ácido clorhídrico a 6 mol/l a la mezcla de reacción, seguido de reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, se concentró el solvente a presión reducida y se añadió acetato de etilo. Se ajustó el pH de la mezcla a pH 9,4 por adición de una solución acuosa al 20% de hidróxido de sodio y se separó entonces la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (eluyente: cloroformo:metanol = 20:1 a 10:1) y se cristalizó luego con tolueno-éter diisopropílico (1:3, 14 ml), para obtener 2,31 g de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)-3-azetidinol. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3095, 2944, 2769, 1361, 1191, 1098, 810, 709. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,61 (2H, qn, J=7Hz), 2,45 (2H, t, J=7Hz), 2,7-2,9 (2H, m), 2,99 (2H, t, J=7Hz), 3,45 (2H, t, J=7Hz), 3,5-3,6 (2H, m), 3,66 (2H, t, J=7Hz), 4,3-4,4 (1H, m), 7,22 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7,28 (1H, d, J=5Hz), 7,41 (1H, d, J=5Hz), 7,67 (1H, d, J=1Hz), 7,79 (1H, d, J=8Hz).

### Ejemplo de producción 10

(A) Producción de clorhidrato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)-3-azetidinol

Se obtuvo un cristal acromático, clorhidrato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)-3-azetidinol del mismo modo que en el Ejemplo de producción 2. Punto de fusión: de 71°C a 73°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3301, 2937, 2809, 2631, 1125, 1099, 818, 765, 710. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,8-1,9 (2H, m), 2,98 (2H, t, J=7Hz), 2,9-3,1 (2H, m), 3,48 (2H, t, J=6Hz), 3,69 (2H, t, J=7Hz), 3,6-4,4 (4H, m), 4,5-4,7 (1H, m), 7,22 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7,31 (1H, d, J=5Hz), 7,44 (1H, d, J=5Hz), 7,68 (1H, d, J=1Hz), 7,81 (1H, d, J=8Hz).

(B) Producción de 1/2 fumarato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)-3-azetidinol

Se disolvieron 5,00 g de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)-3-azetidinol en 10,0 ml de etanol y se calentó luego la solución obtenida hasta 70°C. A continuación, se añadieron 0,99 g de ácido fumárico a la solución y se agitó la mezcla obtenida durante 30 minutos. Seguidamente, se añadieron gota a gota 30,0 ml de acetato de etilo a la solución y se agitó la mezcla obtenida a 60°C durante 15 minutos y se enfrió después hasta 5°C a lo largo de 1 hora. A continuación, se volvió a agitar la solución a la misma temperatura anterior durante 1 hora. Se recogieron después los cristales precipitados por filtración y se lavaron luego con acetato de etilo, seguido de desecación, para obtener 5,83 g de un cristal acromático, 1/2 fumarato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)-3-azetidinol. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3258, 2936, 2862, 1578, 1360, 1114, 1109, 707, 665. RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 1,5-1,6 (2H, m), 2,60 (2H, t, J=7Hz), 2,91 (2H, t, J=7Hz), 2,9-3,1 (2H, m), 3,39 (2H, t, J=7Hz), 3,60 (2H, t, J=7Hz), 3,6-3,8 (2H, m), 4,1-4,3 (1H, m), 6,50 (1H, s), 7,25 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7,39 (1H, d, J=5Hz), 7,72 (1H, d, J=5Hz), 7,73 (1H, d, J=1Hz), 7,89 (1H, d, J=8Hz).

(C) Producción de maleato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)-3-azetidinol

Se disolvieron 8,00 g de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)-3-azetidinol en 56 ml de acetona. A continuación, se añadieron 3,19 g de ácido maleico y se calentó la mezcla obtenida hasta 60°C para su disolución. Se enfrió gradualmente la mezcla de reacción y se agitó entonces a 5°C durante 30 minutos. Seguidamente, se recogieron los cristales precipitados por filtración, para obtener 9,89 g de un cristal acromático, maleato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)-3-azetidinol. RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 1,6-1,8 (2H, m), 2,93 (2H, t, J=7Hz), 3,13 (2H, t, J=7Hz), 3,43 (2H, t, J=6Hz), 3,63 (2H, t, J=7Hz), 3,7-3,9 (2H, m), 4,1-4,3 (2H, m), 4,4-4,5 (1H, m), 6,04 (2H, s), 7,26 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7,40 (1H, d, J=5Hz), 7,7-7,8 (1H, m), 7,74 (1H, d, J=5Hz), 7,92 (1H, d, J=8Hz).

### Ejemplo de producción 11

Producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-4-il)etoxi)propil)-3-azetidinol

Se obtuvo un producto oleoso acromático, 1-(3-(2-(1-benzotiofen-4-il)etoxi)propil)-3-azetidinol, del mismo modo que en el Ejemplo de producción 3. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 3368, 2946, 2856, 1457, 1107, 759. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,60 (2H, qn, J=7Hz), 2,44 (2H, t, J=7Hz), 2,7-2,9 (2H, m), 3,22 (2H, t, J=7Hz), 3,45 (2H, t, J=7Hz), 3,5-3,6 (2H, m), 3,70 (2H, t, J=7Hz), 4,3-4,5 (1H, m), 7,19 (1H, d, J=7Hz), 7,28 (1H, t, J=7Hz), 7,44 (1H, d, J=6Hz), 7,46 (1H, d, J=6Hz), 7,76 (1H, d, J=7Hz).

### Ejemplo de producción 12

Producción de clorhidrato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-4-il)etoxi)propil)-3-azetidinol

Se obtuvo un producto oleoso amarillo claro, clorhidrato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-4-il)etoxi)propil)-3-azetidinol, del

mismo modo que en el Ejemplo de producción 4. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 3302, 2966, 2877, 2594, 1412, 1108, 766. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,78 (2H, qn, J=6Hz), 2,82 (2H, t, J=7Hz), 3,21 (2H, t, J=6Hz), 3,43 (2H, t, J=6Hz), 3,73 (2H, t, J=6Hz), 3,7-3,9 (2H, m), 3,8-4,0 (2H, m), 4,5-4,7 (1H, m), 7,21 (1H, d, J=7Hz), 7,30 (1H, t, J=7Hz), 7,49 (2H, s), 7,78 (1H, d, J=7Hz).

5

### Ejemplo de producción 13

Producción de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-3-il)etoxi)propil)-3-azetidinol

10 Se disolvió 1,00 g de 3-(2-(3-cloropropoxi)etil)-1-benzotiofeno en 5 ml de sulfóxido de dimetilo. A continuación, se añadieron 1,10 g de trifluoroacetato de 3-azetidinol y 1,63 g de carbonato de potasio a la solución obtenida y se agitó entonces la mezcla a 70°C durante 2 horas. Después de enfriar, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Se ajustó el pH de la mezcla a pH 1 por adición de 6 mol/l de ácido clorhídrico y se separó entonces la capa acuosa. Se añadió acetato de etilo a la capa acuosa y se ajustó el pH de la mezcla obtenida a pH 10 por adición de una solución acuosa a 2 mol/l de hidróxido de sodio, seguido de separación de la capa orgánica. Se lavó sucesivamente la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (eluyente: cloroformo:metanol = 30:1 a 10:1), para obtener 0,55 g de un producto oleoso acromático, 1-(3-(2-(1-benzotiofen-3-il)etoxi)propil)-3-azetidinol. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 3368, 2942, 2845, 1427, 1191, 1109, 759. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,62 (2H, qn, J=7Hz), 2,47 (2H, t, J=7Hz), 2,7-2,9 (2H, m), 3,11 (2H, t, J=7Hz), 3,48 (2H, t, J=6Hz), 3,5-3,7 (2H, m), 3,74 (2H, t, J=7Hz), 4,3-4,5 (1H, m), 7,18 (1H, s), 7,33 (1H, dt, J=1, 7Hz), 7,39 (1H, dt, J=1, 7Hz), 7,77 (1H, dd, J=1, 7Hz), 7,86 (1H, dd, J=1, 7Hz).

15

20

### Ejemplo de producción 14

25

Producción de clorhidrato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-3-il)etoxi)propil)-3-azetidinol

Se obtuvo un producto oleoso amarillo claro, clorhidrato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-3-il)etoxi)propil)-3-azetidinol, del mismo modo que en el Ejemplo de producción 4. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 3284, 2966, 2596, 1428, 1112, 1049, 765, 734. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,83 (2H, qn, J=6Hz), 2,96 (2H, t, J=6Hz), 3,12 (2H, t, J=6Hz), 3,48 (2H, t, J=6Hz), 3,76 (2H, t, J=6Hz), 3,8-3,9 (2H, m), 3,9-4,1 (2H, m), 4,5-4,7 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,35 (1H, dt, J=1, 7Hz), 7,40 (1H, dt, J=1, 7Hz), 7,78 (1H, dd, J=1,7Hz), 7,86 (1H, dd, J=1, 7Hz).

30

### Ejemplo de producción 15

35

Producción de N-(1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)-3-azetidil)acetamida

Se disolvieron 0,80 g de 5-(2-(3-cloropropoxi)etil)-1-benzotiofeno en 8 ml de N,N-dimetilformamida. A continuación, se añadieron 1,20 g de N-(3-azetidil)acetamida a la solución obtenida y se agitó la mezcla obtenida a 90°C durante 12 horas. Después de enfriar, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y se separó la capa orgánica. Se lavó sucesivamente la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. Seguidamente, se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (eluyente: cloroformo:metanol = 7:1), para obtener 0,39 g de un producto oleoso amarillo claro, N-(1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)-3-azetidil)acetamida. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 3276, 2941, 2860, 1654, 1559, 1111, 756, 703. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,59 (2H, qn, J=7Hz), 1,97 (3H, s), 2,42 (2H, t, J=7Hz), 2,7-2,9 (2H, m), 2,98 (2H, t, J=7Hz), 3,45 (2H, t, J=7Hz), 3,4-3,6 (2H, m), 3,66 (2H, t, J=7Hz), 9,4-4,5 (1H, m), 7,22 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7,29 (1H, d, J=5Hz), 7,42 (1H, d, J=5Hz), 7,67 (1H, d, J=1Hz), 7,80 (1H, d, J=8Hz).

40

45

### Ejemplo de referencia 1

50

Producción de 3-(2-(1-benzotiofen-4-il)etoxi)-1-propanol

Se suspendieron 2,2 g de 2-(1-benzotiofen-4-il)-1-etanol en 2,2 ml de tolueno y 8,8 ml de una solución acuosa al 50% (p/v) de hidróxido de sodio. A continuación, se añadieron a la suspensión 4,41 g de 2-(3-cloropropoxi)tetrahydro-2H-pirano y 0,42 g de hidrógeno sulfato de tetra-n-butilamonio y se calentó entonces la mezcla obtenida hasta el reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, se añadieron agua y tolueno a la mezcla de reacción y se separó la capa orgánica. Se lavó sucesivamente la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. Seguidamente, se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 6,50 g de una mezcla oleosa de color marrón claro consistente en 2-(3-(2-(1-benzotiofen-4-il)etoxi)propoxi)tetrahydro-2H-pirano y 2-(3-cloropropoxi)tetrahydro-2H-pirano.

55

60

Se disolvieron 6,50 g de esta mezcla en 8,0 ml de metanol. A continuación, se añadieron a la solución obtenida 8,0 ml de agua y 0,70 g de ácido p-toluensulfónico monohidrato. Se agitó entonces la mezcla obtenida a temperatura

ambiente durante 12 horas. Seguidamente, se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio y se separó entonces la capa orgánica. Se lavó sucesivamente la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló luego el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (eluyente: tolueno:acetato de etilo = 4:1 a 3:1), para obtener 1,42 g de un producto oleoso, 3-(2-(1-benzotiofen-4-il)etoxi)-1-propanol. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 3394, 2943, 2867, 1413, 1110, 761. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,81 (2H, qn, J=6Hz), 2,1 (1H, s ancho), 3,26 (2H, t, J=7Hz), 3,63 (2H, t, J=6Hz), 3,69 (2H, t, J=7Hz), 3,76 (2H, t, J=6Hz), 7,0-7,4 (2H, m), 7,45 (2H, s), 7,77 (1H, dd, J=2, 7Hz).

## 10 Ejemplo de referencia 2

Se obtuvieron los siguientes compuestos del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 1.

15 • 3-(2-(1-Benzotiofen-2-il)etoxi)-1-propanol. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,68 (1H, s ancho), 1,86 (2H, qn, J=6Hz), 3,17 (2H, t, J=6Hz), 3,67 (2H, t, J=6Hz), 3,76 (4H, t, J=6Hz), 7,07 (1H, s), 7,2-7,4 (2H, m), 7,67 (1H, d, J=8Hz), 7,77 (1H, d, J=8Hz).

20 • 3-(2-(1-Benzotiofen-3-il)etoxi)-1-propanol. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 3395, 2942, 2867, 1427, 1113, 762, 732. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,83 (2H, qn, J=6Hz), 2,27 (1H, t, J=6Hz), 3,13 (2H, t, J=7Hz), 3,65 (2H, t, J=6Hz), 3,74 (2H, t, J=6Hz), 3,78 (2H, t, J=7Hz), 7,18 (1H, s), 7,34 (1H, dt, J=1, 7Hz), 7,39 (1H, dt, J=1, 7Hz), 7,76 (1H, dd, J=1, 7Hz), 7,86 (1H, dd, J=1, 7Hz).

25 • 3-(2-(1-Benzotiofen-5-il)etoxi)-1-propanol. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 3398, 2939, 2866, 1438, 1110, 704. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,82 (2H, qn, J=6Hz), 2,29 (1H, t, J=6Hz), 3,00 (2H, t, J=7Hz), 3,64 (2H, t, J=6Hz), 3,71 (2H, t, J=7Hz), 3,73 (2H, c, J=6Hz), 7,22 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7,28 (1H, d, J=5Hz), 7,42 (1H, d, J=5Hz), 7,66 (1H, d, J=1Hz), 7,80 (1H, d, J=8Hz).

30 • 3-(2-(1-Benzotiofen-6-il)etoxi)-1-propanol. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 3389, 2942, 2865, 1397, 1111, 819, 693. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,82 (2H, qn, J=6Hz), 2,24 (1H, t, J=6Hz), 3,00 (2H, t, J=7Hz), 3,64 (2H, t, J=6Hz), 3,71 (2H, t, J=7Hz), 3,74 (2H, c, J=6Hz), 7,21 (1H, d, J=8Hz), 7,28 (1H, d, J=5Hz), 7,38 (1H, d, J=5Hz), 7,70 (1H, s), 7,75 (1H, d, J=8Hz).

• 3-(2-(1-Benzotiofen-7-il)etoxi)-1-propanol

## Ejemplo de referencia 3

35 Producción de 4-(2-(3-cloropropoxi)etil)-1-benzotiofeno

40 Se disolvieron 1,40 g de 3-(2-(1-benzotiofen-4-il)etoxi)-1-propanol en 7,0 ml de cloruro de metileno. A continuación, se añadieron 1,10 ml de cloruro de tionilo y 0,05 ml de N,N-dimetilformamida a la solución obtenida y se calentó entonces la mezcla obtenida hasta el reflujo durante 5 horas. Seguidamente, se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (eluyente: hexano:acetato de etilo = 20:1), para obtener 1,43 g de un producto oleoso amarillo, 4-(2-(3-cloropropoxi)etil)-1-benzotiofeno. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 2867, 1413, 1113, 760. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,99 (2H, qn, J=6Hz), 3,23 (2H, t, J=7Hz), 3,58 (2H, t, J=6Hz), 3,59 (2H, t, J=6Hz), 3,75 (2H, t, J=7Hz), 7,18 (1H, dd, J=2, 7Hz), 7,29 (1H, t, J=7Hz), 7,1-7,3 (2H, m), 7,45 (2H, s), 7,76 (1H, dd, J=2, 8Hz).

## Ejemplo de referencia 4

Se obtuvieron los siguientes compuestos del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 3.

50 • 2-(2-(3-cloropropoxi)etil)-1-benzotiofeno. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,04 (2H, qn, J=6Hz), 3,16 (2H, t, J=7Hz), 3,62 (2H, t, J=6Hz), 3,66 (2H, t, J=6Hz), 3,75 (2H, t, J=7Hz), 7,06 (1H, s), 7,25 (1H, dt, J=1, 7Hz), 7,30 (1H, dt, J=1, 7Hz), 7,67 (1H, dd, J=1, 7Hz), 7,77 (1H, dd, J=1, 7Hz).

55 • 3-(2-(3-cloropropoxi)etil)-1-benzotiofeno. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 2865, 1427, 1115, 762, 732. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,02 (2H, qn, J=6Hz), 3,13 (2H, t, J=7Hz), 3,61 (2H, t, J=6Hz), 3,62 (2H, t, J=6Hz), 3,79 (2H, t, J=7Hz), 7,19 (1H, s), 7,34 (1H, dt, J=1, 7Hz), 7,39 (1H, dt, J=1, 7Hz), 7,77 (1H, dd, J=1, 7Hz), 7,86 (1H, dd, J=1, 7Hz).

60 • 5-(2-(3-cloropropoxi)etil)-1-benzotiofeno. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 2864, 1438, 1113, 755, 701. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,01 (2H, qn, J=6Hz), 3,00 (2H, t, J=7Hz), 3,59 (2H, t, J=6Hz), 3,61 (2H, t, J=6Hz), 3,70 (2H, t, J=7Hz), 7,22 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7,28 (1H, d, J=5Hz), 7,42 (1H, d, J=5Hz), 7,68 (1H, d, J=1Hz), 7,79 (1H, d, J=8Hz).

• 6-(2-(3-cloropropoxi)etil)-1-benzotiofeno. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 2864, 1113, 820, 761, 695, 652. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,00 (2H, qn, J=6Hz), 3,00 (2H, t, J=7Hz), 3,58 (2H, t, J=6Hz), 3,61 (2H, t, J=6Hz), 3,70 (2H, t, J=7Hz), 7,21 (1H, d,

J=8Hz), 7,28 (1H, d, J=5Hz), 7,37 (1H, d, J=5Hz), 7,72 (1H, s), 7,73 (1H, d, J=8Hz).

• 7-(2-(3-cloropropoxi)etil)-1-benzotiofeno. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 2866, 1460, 1395, 1115, 795, 701. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,00 (2H, qn, J=6Hz), 3,17 (2H, t, J=7Hz), 3,60 (4H, t, J=6Hz), 3,82 (2H, t, J=7Hz), 7,20 (1H, d, J=8Hz), 7,33 (1H, t, J=8Hz), 7,35 (1H, d, J=5Hz), 7,42 (1H, d, J=5Hz), 7,70 (1H, d, J=8Hz).

### Ejemplo de referencia 5

Producción de metanosulfonato de 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propilo

Se disolvieron 2,03 g de 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)-1-propanol en 16,8 ml de cloruro de metileno. A continuación, se añadieron, 2,43 ml de cloruro de metanosulfonilo, 4,37 ml de trietilamina y 0,10 g de 4-(dimetilamino)piridina a la solución obtenida mientras se enfriaba sobre hielo. Se agitó la mezcla obtenida a la misma temperatura durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 12 horas. Seguidamente, se añadieron cloruro de metilo y agua a la mezcla de reacción y se separó la capa orgánica. Se lavó sucesivamente la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (eluyente: hexano:acetato de etilo = 5:1), para obtener 1,40 g de metanosulfonato de 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propilo. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 2937, 2866, 1352, 1174, 1114, 943, 705, 529. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,97 (2H, qn, J=6Hz), 2,81 (3H, s), 2,98 (2H, t, J=7Hz), 3,54 (2H, t, J=6Hz), 3,70 (2H, t, J=6Hz), 4,26 (2H, t, J=7Hz), 7,20 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7,28 (1H, d, J=5Hz), 7,42 (1H, d, J=5Hz), 7,65 (1H, d, J=1Hz), 7,79 (1H, d, J=8Hz).

### Ejemplo de referencia 6

Producción de ácido 2-(2-(6-metoxi-1-benzofuran-5-il)etoxi)acético y ácido 2-(2-(5-metoxi-1-benzofuran-6-il)etoxi)acético

(1) Producción de acetato de 2,4-dimetoxifenetilo

Se disolvieron 15,0 g de 2-(2,4-dimetoxifenil)-1-etanol en 150 ml de cloruro de metileno. A continuación, se añadieron 9,32 ml de anhídrido acético, 13,8 ml de trietilamina y 0,10 g de 4-(dimetilamino)piridina a la solución obtenida mientras se enfriaba sobre hielo. Se agitó la mezcla obtenida a la misma temperatura durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 12 horas. Seguidamente, se añadió agua a la mezcla de reacción. Se ajustó el pH de la mezcla a pH 1,5 mediante adición de 6 mol/l de ácido clorhídrico y se separó la capa orgánica. Se lavó sucesivamente la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (eluyente: hexano:acetato de etilo = 5:1), para obtener 17,2 g de un producto oleoso acromático, acetato de 2,4-dimetoxifenetilo. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 2958, 1736, 1509, 1243, 1035, 834. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,03 (3H, s), 2,87 (2H, t, J=7Hz), 3,80 (6H, s), 4,22 (2H, t, J=7Hz), 6,41 (1H, d, J=9Hz), 6,46 (1H, s), 7,05 (1H, d, J=9Hz).

Se obtuvo además acetato de 2,5-dimetoxifenetilo del mismo modo que antes.

IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 2952, 1736, 1502, 1226, 1048, 802, 710. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,01 (3H, s), 2,90 (2H, t, J=7Hz), 3,74 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,25 (2H, t, J=7Hz), 6,74 (3H, s).

(2) Producción de acetato de 5-acetil-2,4-dimetoxifenetilo

Se disolvieron 17,0 g de acetato de 2,4-dimetoxifenetilo en 170 ml de cloruro de metileno. A continuación, se añadieron 5,93 ml de cloruro de acetilo y 12,1 g de cloruro de aluminio a la solución obtenida mientras se enfriaba sobre hielo. Se agitó la mezcla obtenida a la misma temperatura durante 1 hora. Seguidamente, se vertió la mezcla de reacción en agua helada y se separó la capa orgánica. Se lavó sucesivamente la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se añadió éter diisopropílico al residuo y se recogieron luego los cristales precipitados por filtración. Se lavaron los cristales obtenidos con éter diisopropílico y se secaron después, para obtener 13,9 g de un cristal amarillo, acetato de 5-acetil-2,4-dimetoxifenetilo. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,01 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,88 (2H, t, J=7Hz), 3,90 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,21 (2H, t, J=7Hz), 6,42 (1H, s), 7,68 (1H, s).

Se obtuvo también acetato de 4-acetil-2,5-dimetoxifenetilo del mismo modo que antes.

(3) Producción de acetato de 5-acetil-4-hidroxi-2-metoxifenetilo

Se disolvieron 13,9 g de acetato de 5-acetil-2,4-dimetoxifenetilo en 70 ml de acetonitrilo. A continuación, se añadieron 13,9 g de cloruro de aluminio y 7,82 g de yoduro de sodio a la solución obtenida mientras se enfriaba

sobre hielo. Se agitó la mezcla obtenida a 50°C durante 3 horas. Seguidamente, se vertió la mezcla de reacción en agua helada, se añadió entonces acetato de etilo a la mezcla obtenida y se separó luego la capa orgánica. Se lavó sucesivamente la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló entonces el solvente a presión reducida, para obtener 13,3 g de un producto oleoso amarillo, acetato de 5-acetil-4-hidroxi-2-metoxifenilo.

Se obtuvo también acetato de 4-acetil-5-hidroxi-2-metoxifenilo del mismo modo que antes.

#### (4) Producción de 1-(2-hidroxi-5-(2-hidroxietil)-4-metoxifenil)-1-etanona

Se disolvieron 13,3 g del anterior acetato de 5-acetil-4-hidroxi-2-metoxifenilo en 30 ml de etanol. A continuación, se añadieron 21 ml de una solución acuosa a 5 mol/l de hidróxido de sodio a la solución obtenida y se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 17 horas. Seguidamente, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y se ajustó el pH de la mezcla obtenida a pH 1 por adición de 6 mol/l de ácido clorhídrico. A continuación, se separó la capa orgánica. Se lavó sucesivamente la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se añadió éter diisopropílico al residuo y se recogieron entonces los cristales precipitados por filtración. Se lavaron los cristales obtenidos con éter diisopropílico y se secaron después, para obtener 8,30 g de un cristal amarillo, 1-(2-hidroxi-5-(2-hidroxietil)-4-metoxifenil)-1-etanona.

Se obtuvo también 1-(2-hidroxi-4-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil)-1-etanona del mismo modo que antes.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,6-1,8 (1H, m), 2,61 (3H, s), 2,90 (2H, t, J=7Hz), 3,8-4,1 (2H, m), 3,84 (3H, s), 6,84 (1H, s), 7,06 (1H, s), 11,98 (1H, s).

#### (5) Producción de 2-bromo-1-(2-hidroxi-5-(2-hidroxietil)-4-metoxifenil)-1-etanona

Se disolvieron 10,0 g de 1-(2-hidroxi-5-(2-hidroxietil)-4-metoxifenil)-1-etanona en 100 ml de cloruro de metileno. A continuación, se añadieron gota a gota 2,94 ml de bromo a la solución obtenida. Se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 1 hora. Seguidamente, se vertió la mezcla de reacción en agua helada y se separó la capa orgánica. Se lavó sucesivamente la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló entonces el solvente a presión reducida, para obtener 16,4 g de un producto oleoso amarillo, 2-bromo-1-(2-hidroxi-5-(2-hidroxietil)-4-metoxifenil)-1-etanona.

Se obtuvo también 2-bromo-1-(2-hidroxi-4-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil)-1-etanona del mismo modo que antes.

IR (neto) cm<sup>-1</sup>: 3376, 2941, 1644, 1496, 1243, 1034, 757, 690. RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,5-1,8 (1H, m), 2,91 (2H, t, J=7Hz), 3,8-4,1 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,40 (2H, s), 6,89 (1H, s), 7,07 (1H, s), 11,51 (1H, s).

#### (6) 2-(6-Metoxi-1-benzofuran-5-il)-1-etanol

Se disolvieron 16,4 g de la anterior 2-bromo-1-(2-hidroxi-5-(2-hidroxietil)-4-metoxifenil)-1-etanona en 70 ml de metanol. A continuación, se añadieron 17,3 g de acetato de sodio a la solución obtenida y se calentó entonces la mezcla obtenida hasta el reflujo durante 5 minutos. Después de enfriar, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y se separó la capa orgánica. Se lavó sucesivamente la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en 150 ml de metanol. A continuación, se añadieron 6,30 g de borohidruro de sodio de forma dividida a la solución obtenida y se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 1 hora. Seguidamente, se añadieron 6 mol/l de ácido clorhídrico a la solución de reacción, de tal forma que se ajustó su pH a pH 1. Se volvió a agitar la solución obtenida a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró esta mezcla de reacción a presión reducida. A continuación, se le añadieron agua y acetato de etilo y se separó la capa orgánica. Se lavó sucesivamente la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (eluyente: hexano:acetato de etilo = 4:1), para obtener 1,48 g de un cristal amarillo claro, 2-(6-metoxi-1-benzofuran-5-il)-1-etanol. RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,79 (1H, s ancho), 2,97 (2H, t, J=7Hz), 3,84 (2H, t, J=7Hz), 3,86 (3H, s), 6,66 (1H, d, J=3Hz), 7,03 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,51 (1H, d, J=3Hz).

Se obtuvo también 2-(5-metoxi-1-benzofuran-6-il)-1-etanol del mismo modo que antes. RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,04 (1H, s ancho), 2,98 (2H, t, J=6Hz), 3,86 (2H, t, J=6Hz), 3,86 (3H, s), 6,68 (1H, d, J=2Hz), 7,02 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=2Hz).

## (7) Producción de ácido 2-(2-(6-metoxi-1-benzofuran-6-il)etoxi)acético

Se disolvieron 1,75 g de 2-(6-metoxi-1-benzofuran-5-il)-1-etanol en una solución mixta consistente en 7,0 ml de terc-butanol y 1,75 ml de N,N-dimetilformamida. A continuación, se añadieron 2,2 g de 1-cloroacetilpiperidina y 1,54 g de terc-butóxido de potasio a la solución obtenida mientras se enfriaba sobre hielo. Se agitó la mezcla obtenida a la misma temperatura durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Seguidamente, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Se ajustó el pH de la mezcla obtenida a pH 1 por adición de 6 mol/l de ácido clorhídrico y se separó la capa orgánica. Se lavó sucesivamente la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en 10,5 ml de una solución acuosa al 90% de etanol. A continuación, se añadieron 0,91 g de hidróxido de sodio y se calentó entonces la mezcla obtenida hasta el reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Se ajustó el pH de la mezcla obtenida a pH 1 por adición de 6 mol/l de ácido clorhídrico y se separó la capa orgánica. Se lavó sucesivamente la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Seguidamente, se añadió éter diisopropílico al residuo y se recogieron entonces los cristales precipitados por filtración. Se lavaron los cristales obtenidos con éter diisopropílico y se secaron después, para obtener 1,42 g de un cristal amarillo, ácido 2-(2-(6-metoxi-1-benzofuran-5-il)etoxi)acético. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 2939, 1734, 1426, 1252, 1200, 1148, 1094, 1022, 771. RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2,88 (2H, t, J=7Hz), 3,64 (2H, t, J=7Hz), 3,82 (3H, s), 4,01 (2H, s), 6,81 (1H, d, J=2Hz), 7,22 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,82 (1H, d, J=2Hz).

Se obtuvo también ácido 2-(2-(5-metoxi-1-benzofuran-6-il)etoxi)acético del mismo modo que antes. RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2,90 (2H, t, J=7Hz), 3,66 (2H, t, J=7Hz), 3,82 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,86 (1H, d, J=2Hz), 7,15 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,88 (1H, d, J=2Hz).

## Ejemplo de referencia 7

## Producción de ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico

(1) Se añadieron 29 mg de hidróxido de potasio, 83 mg de bromuro de tetra-n-butilamonio y 5,67 ml de acrilato de terc-butilo a 4,60 g de 2-(1-benzotiofen-5-il)-1-etanol y se agitó entonces la mezcla obtenida a una temperatura de 45°C a 50°C durante 2 horas. Después de enfriar, se añadieron agua y tolueno a la mezcla de reacción. Se ajustó el pH de la mezcla a pH 1 por adición de 6 mol/l de ácido clorhídrico y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con agua y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (eluyente: hexano:acetato de etilo = 5:1), para obtener 7,70 g de un producto oleoso acromático, ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico terc-butilo. IR (neto)  $\text{cm}^{-1}$ : 2978, 2867, 1729, 1368, 1159, 1112, 702. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,43 (9H, s), 2,49 (2H, t, J=6Hz), 2,99 (2H, t, J=7Hz), 3,70 (2H, t, J=6Hz), 3,70 (2H, t, J=7Hz), 7,21 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7,27 (1H, dd, J=1, 5Hz), 7,41 (1H, d, J=5Hz), 7,6-7,7 (1H, m), 7,78 (1H, d, J=8Hz).

(2) Se disolvieron 7,60 g de ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico terc-butilo en 22,8 ml de tolueno. A continuación, se añadieron 94 mg de ácido p-toluensulfónico monohidrato y se calentó la mezcla obtenida hasta el reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y se separó la capa orgánica. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo con una solución mixta de tolueno-ciclohexano (1: 4, 23 ml), para obtener 5,30 g de un cristal rojo claro, ácido 3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propiónico. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2860, 1719, 1273, 1128, 706. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,63 (2H, t, J=6Hz), 3,00 (2H, t, J=7Hz), 3,73 (2H, t, J=7Hz), 3,74 (2H, t, J=6Hz), 7,20 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7,28 (1H, dd, J=1, 5Hz), 7,41 (1H, d, J=5Hz), 7,6-7,7 (1H, m), 7,79 (1H, d, J=8Hz).

## Ejemplo de formulación 1

Componente (i): Una mezcla consistente en 50 mg de maleato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)-3-azetidino (al que en adelante se hará aquí referencia como compuesto A), 20 mg de lactosa, 25 mg de almidón de maíz y 40 mg de Avicel PH101 (fabricado por Asahi Kasei Corp.).

Componente (ii): 10 mg de Kollidon CL (fabricado por BASF), 10 mg de Avicel PH302 (fabricado por Asahi Kasei Corp.), 18 mg de ácido silícico anhidro ligero y 2 mg de estearato de magnesio.

Se amasó el componente (i) con una solución acuosa al 5% de polivinilpirrolidona K30 y se secó después a 60°C. A continuación, se mezcló el componente (ii) con la mezcla anterior. Se formuló la mezcla obtenida en una tableta redonda con un peso de 175 mg y un diámetro de 8 mm, obteniéndose así una tableta que contenía 50 mg de compuesto A.

**Ejemplo de formulación 2**

Componente (i): Una mezcla consistente en 50 mg de compuesto A, 20 mg de lactosa y 53 mg de almidón de maíz.

- 5 Componente (ii): 7 mg de Kollidon CL (fabricado por BASF), 18 mg de Avicel PH302 (fabricado por Asahi Kasei Corp.) y 2 mg de estearato de magnesio.

10 Se amasó el componente (i) con una solución acuosa al 5% de polivinilpirrolidona K30 y se secó después a 60°C. A continuación, se mezcló el componente (ii) con la mezcla anterior. Se rellenó con 150 mg de la mezcla obtenida una cápsula de gelatina de tamaño 3, para obtener un agente encapsulado.

**Ejemplo de formulación 3**

15 Se pesó 1 g de compuesto A. Se añadieron 80 ml de una solución parenteral (Farmacopea japonesa) al compuesto obtenido para su disolución. Se añadieron a la anterior solución una solución acuosa a 0,1 mol/l de dihidrógeno fosfato de sodio y una solución acuosa a 0,1 mol/l de fosfato de sodio, de tal forma que se ajustó el pH de la mezcla a pH 7,5. A continuación, se añadió una cantidad apropiada de cloruro de sodio como agente isotonzante a la solución obtenida. Se le añadió además una solución parenteral, para obtener exactamente 100 ml de una solución.

20 Se filtró esta solución a través de un filtro de membrana (tamaño de poro: 0,2 µm) en ambiente aséptico, para obtener una solución utilizada como colirio. Se introdujo la solución obtenida en una botella para colirio de polietileno (volumen: 5 ml) en ambiente aséptico y se cerró luego la botella herméticamente, para obtener un agente en colirio que contenía un 1% p/v de compuesto A.

**Formulación 4**

25 Se pesó 1 g de compuesto A. Se añadieron 80 ml de una solución parenteral (Farmacopea japonesa) al compuesto obtenido para su disolución. Se añadieron una solución acuosa a 0,1 mol/l de dihidrógeno fosfato de potasio y una solución acuosa a 0,1 mol/l de dihidrógeno fosfato de sodio a la solución anterior, de tal forma que se ajustó el pH de la mezcla a pH 7,5. A continuación, se añadió una cantidad apropiada de cloruro de sodio como agente isotonzante a la solución obtenida. Se le añadió además una solución parenteral, para obtener exactamente 100 ml de una solución. Se filtró esta solución a través de un filtro de membrana (tamaño de poro: 0,2 µm) en ambiente aséptico, para obtener una solución utilizada como colirio. Se introdujo la solución obtenida en una botella para colirio de polietileno (volumen: 5 ml) en ambiente aséptico y se cerró luego la botella herméticamente, para obtener un agente en colirio que contenía un 1% p/v de compuesto A.

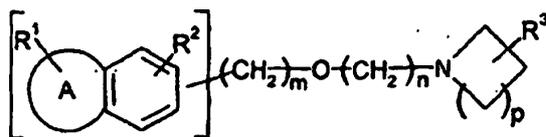
35

**Aplicabilidad industrial**

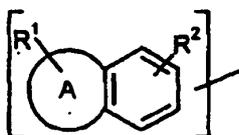
40 El derivado de éter alquílico representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo muestra un efecto de protección de las células del nervio retiniano, y por lo tanto es útil como agente preventivo y/o curativo para enfermedades del nervio retiniano seleccionadas entre el glaucoma, la retinopatía diabética, la obstrucción de la arteria retiniana, la obstrucción venosa retiniana, la degeneración macular y la retinopatía de la prematuridad.

REIVINDICACIONES

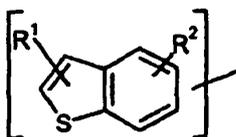
1. Una sustancia o composición para uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades del nervio retiniano seleccionadas entre el glaucoma, la retinopatía diabética, la obstrucción de la arteria retiniana, la obstrucción venosa retiniana, la degeneración macular y la retinopatía de la prematuridad, **caracterizada por** incluir un derivado de éter alquílico representado por la siguiente fórmula general [1]:



- 10 donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno un átomo de hidrógeno; R<sup>3</sup> representa un grupo hidroxilo; la porción representada por la siguiente fórmula:



- 15 del derivado de éter alquílico representado por la fórmula general [1] es la siguiente



(A)

- 20 m es 2; n es 3; y p es 1; o una sal del mismo.

2. La sustancia o composición para uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades del nervio retiniano seleccionadas entre el glaucoma, la retinopatía diabética, la obstrucción de la arteria retiniana, la obstrucción venosa retiniana, la degeneración macular y la retinopatía de la prematuridad según la reivindicación 1, donde el derivado de éter alquílico representado por la fórmula general [1] es 1-{3-[2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi]propil}-3-azetidinol o una sal del mismo.

25