

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 412 384**

51 Int. Cl.:

C07C 211/42	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)	C07C 235/40	(2006.01)
A61K 31/13	(2006.01)	C07C 215/42	(2006.01)		
A61K 31/381	(2006.01)	C07C 215/44	(2006.01)		
A61K 31/404	(2006.01)	C07C 217/52	(2006.01)		
A61K 31/435	(2006.01)	C07C 255/58	(2006.01)		
A61K 31/4453	(2006.01)	C07D 209/40	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)	C07D 221/16	(2006.01)		
A61P 25/04	(2006.01)	C07D 295/12	(2006.01)		
A61P 25/16	(2006.01)	C07D 307/82	(2006.01)		
A61P 25/28	(2006.01)	C07D 333/78	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2007 E 07790834 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 2042480**

54 Título: **Derivado de aminoindano o sal del mismo**

30 Prioridad:

18.07.2006 JP 2006195307

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.07.2013

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME,
TOKYO 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**HAYASHIBE, SATOSHI;
YAMASAKI, SHINGO;
WATANABE, KAZUSHI;
SHIRAIISHI, NOBUYUKI;
SUZUKI, DAISUKE;
HOSHII, HIROAKI;
OHMORI, JUNYA y
KANAYAMA, TAKATOSHI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 412 384 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

Derivado de aminoindano o sal del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con un derivado de aminoindano o una sal del mismo que es útil como medicamento, especialmente como antagonista de los receptores de NMDA, y con un antagonista de los receptores de NMDA que lo contiene como principio activo. El derivado de aminoindano o una sal del mismo y el antagonista de los receptores de NMDA que lo contienen como principio activo de la presente invención son útiles para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer, de la demencia cerebrovascular, de la enfermedad de Parkinson, de la apoplejía isquémica, del dolor y similares.

15 **Técnica anterior**

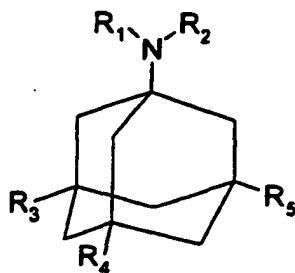
El ácido glutámico actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso central de los mamíferos y controla la actividad de los neurocitos o la liberación de neurotransmisores a través de un receptor de glutamato existente en las sinapsis. Actualmente, el receptor de glutamato está clasificado en un "receptor de glutamato ionotrópico" y un "receptor de glutamato metabotrópico" gracias a muchos estudios farmacológicos y biológicos (Hollmann M. y Heinemann S., *Annu. Rev. Neurosci.*, 17 (1994), 31-108). Un receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) es un receptor de glutamato de los canales de iones específicamente sensible al agonista NMDA (Moriyoshi K. *et al.*, *Nature*, 354 (1991), 31-37; Meguro H. *et al.*, *Nature*, 357 (1992), 70-74), y éste tiene una elevada permeabilidad al Ca^{2+} (Lino M. *et al.*, *J. Physiol.*, 424 (1990), 151-165). El receptor de NMDA se expresa con un patrón específico en el sistema nervioso central (Ozawa S. *et al.*, *Prog. Neurobiol.*, 54 (1998), 581-618).

A partir de muchos estudios farmacológicos y biológicos, se piensa que el receptor de NMDA puede participar en funciones neurológicas de alto orden, tales como la memoria y el aprendizaje (Morris RG. *et al.*, *Nature*, 319 (1986), 774-776; Tsien JZ. *et al.*, *Cell*, 87 (1996), 1327-1338). Por otra parte, se sugiere que la hiperactividad o hipoactividad aguda o crónica del receptor de NMDA puede participar en diversas enfermedades del sistema nervioso, por ejemplo la apoplejía isquémica, la lesión cerebral hemorrágica, la lesión cerebral traumática, los trastornos neurodegenerativos (*v.g.*, la enfermedad de Alzheimer, la demencia cerebrovascular, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica), el glaucoma, la encefalopatía del SIDA, la dependencia, la esquizofrenia, la depresión, la manía, las enfermedades relacionadas con el estrés, la epilepsia y el dolor (Beal MF., *FASEB J.*, 6 (1992), 3338-3344; Heresco-Levy U. y Javitt DC., *Euro. Neuropsychopharmacol.*, 8 (1998), 141-152; Hewitt DJ., *Clin. J. Pain*, 16 (2000), S73-79). Por consiguiente, fármacos capaces de controlar la actividad del receptor de NMDA serían extremadamente útiles en la aplicación clínica.

Como fármacos capaces de controlar la actividad del receptor de NMDA, se indica un gran número de antagonistas no competitivos del receptor de NMDA, pero muchos de ellos no han sido utilizados en aplicación clínica por sus efectos colaterales basados en su efecto antagonizante del receptor de NMDA, por ejemplo, aberración mental, tal como alucinaciones o confusión, y mareos. Algunos de los antagonistas del receptor NMDA ya existentes, por ejemplo la ketamina y el dextrometorfano, han sido probados frente al dolor en aplicación clínica (Fisher K. *et al.*, *J. Pain Symptom Manage.*, 20 (2000), 358-373), pero el margen de seguridad en el tratamiento con éstos es estrecho y su uso clínico es limitativo (Eide PK., *et al.*, *Pain*, 58 (1994), 347-354). La memantina es conocida como un antagonista no competitivo del receptor de NMDA que tiene comparativamente pocos efectos colaterales (Parsons CG., *et al.*, *Neuropharmacol.*, 38 (1999), 735-767), y recientemente se ha dicho que ésta puede ser efectiva para la enfermedad de Alzheimer (Reisberg B., *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 348 (2003), 1333-1341). Sin embargo, el margen de seguridad de la memantina como medicamento no es aún satisfactorio y se desea disponer de un antagonista del receptor de NMDA que tenga un margen más amplio de seguridad (Ditzler K., *Arzneimittelforschung*, 41 (1991), 773-780; Maier C., *et al.*, *Pain*, 103 (2003), 277-283; Riederer P., *et al.*, *Lancet*, 338 (1991), 1022-1023). Se espera que la creación de dicho antagonista del receptor de NMDA con un margen más amplio de seguridad pueda traer consigo una nueva utilidad clínica del antagonista del receptor de NMDA.

El Documento de Patente 1 describe una composición farmacéutica para prevenir y tratar la isquemia cerebral, que consiste en un derivado de adamantano representado por la siguiente fórmula general o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable:

[Quím. 1]



5 (donde R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o similar; R_3 y R_4 son iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o similar; y R_5 representa hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. Véase el boletín oficial para otros símbolos en la fórmula).

10 En el Documento de Patente 1, se describe la memantina antes mencionada como Compuesto de Ensayo N° 1 (la memantina es un compuesto de la fórmula donde R_1 , R_2 y R_3 son átomos de hidrógeno y R_4 y R_5 son metilo).

Más aún, el Documento de Patente 2 describe el 1-aminoalquilciclohexano representado por la siguiente fórmula general como un antagonista del receptor de NMDA.

15

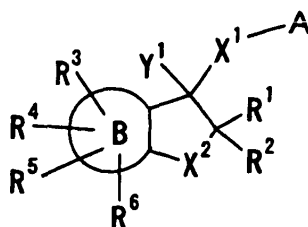
[Quím. 2]



20 (donde R^* es $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_n-NR^8R^9$; $n + m = 0, 1$ ó 2 ; R^1 a R^9 son cada uno independientemente seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de hidrógeno y alquilo inferior C_{1-6} , y al menos R^1 , R^4 y R^5 son alquilo inferior. Véase el boletín oficial para otros símbolos en la fórmula).

25 Más aún, el presente Solicitante describe un derivado de amina cíclica representado por la siguiente fórmula general como un antagonista del receptor de NMDA en el Documento de Patente 3.

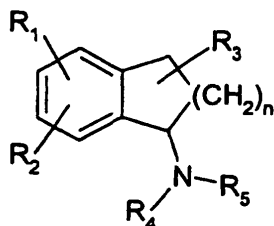
[Quím. 3]



30 (donde A representa una amina cíclica de 5 a 8 miembros que eventualmente tiene un doble enlace, que eventualmente tiene una estructura de puente y que eventualmente tiene sustituyentes R^7 a R^{11} en el anillo, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo inferior) o $-N$ (alquilo inferior) $_2$; el anillo B representa benceno, tiofeno, furano, pirrol, un cicloalcano de 5 a 7 miembros o un cicloalqueno de 5 a 7 miembros; X^1 representa un enlace, un alquilenio inferior o $-L^3-D-L^4-$, e Y^1 representa $-OH$, $-O$ -alquilo inferior, $-NH_2$ o $-N_3$. Véase el boletín oficial para otros símbolos en la fórmula).

35

Además, el Documento de Patente 4 describe el 1-aminoindano representado por la siguiente fórmula general como un agente terapéutico para la enfermedad de Parkinson y similares.



(donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi o similar; R_3 representa hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi y similar; R_4 y R_5 representan independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o similar, y n representa 0, 1 ó 2).

Documento de Patente 1: JP-B-2821233

Documento de Patente 2: Folleto de la Publicación de Patente Internacional WO 99/01416

Documento de Patente 3: Folleto de la Publicación de Patente Internacional WO 2006/033318

Documento de Patente 4: Folleto de la Publicación de Patente Internacional WO 95/18617

Descripción de la invención

Problemas que la invención ha de resolver

Con el aumento en el envejecimiento de la población, la aparición de la enfermedad de Alzheimer, de la demencia cerebrovascular, de la apoplejía isquémica y similares aumenta hoy en día y, por lo tanto, existe un serio deseo en el ámbito médico de crear un antagonista de los receptores de NMDA que tenga un margen de seguridad más amplio y que sea efectivo para el tratamiento o la prevención de dichas enfermedades, así como de la enfermedad de Parkinson, del dolor y similares. Es un objeto de la presente invención proporcionar un nuevo derivado de aminoindano o una sal del mismo que tenga una excelente actividad antagonista de los receptores de NMDA y que tenga un margen de seguridad más amplio, y es otro objeto proporcionar un medicamento que lo contenga.

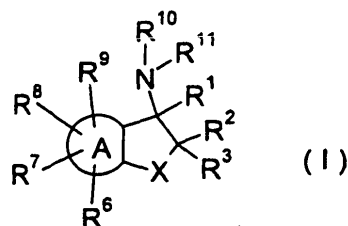
Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han visto que un nuevo derivado de aminoindano representado por la siguiente fórmula general (I) o (Ia), o una sal del mismo, que se caracteriza por tener un grupo amino y R^1 (alquilo inferior, cicloalquilo, -alquilo inferior-arilo, arilo que puede estar sustituido y similares) sobre los átomos de carbono del anillo de indano, ciclopenta[b]tiofeno, ciclopenta[b]furano, ciclopenta[b]piridina o ciclopenta[c]piridina, o del anillo de 2,3-dihidro-1-benzofurano, 2,3-dihidro-1-benzotiofeno o indolina, o similar, y que tiene R^2 y R^3 (iguales o diferentes, siendo cada uno alquilo inferior o arilo) sobre los átomos de carbono que están a su lado, tiene una excelente actividad antagonista de los receptores de NMDA y un amplio margen de seguridad, y de este modo han completado la presente invención. Específicamente, la presente invención se relaciona con un derivado de aminoindano representado por la siguiente fórmula general (I) o (Ia), o una sal del mismo (de ahora en adelante, se puede hacer referencia a éste como "el compuesto (I) de la presente invención" o "el compuesto (Ia) de la presente invención"). Además, la presente invención se relaciona también con un antagonista de los receptores de NMDA, especialmente un agente terapéutico o un agente profiláctico para la enfermedad de Alzheimer, la demencia cerebrovascular, la apoplejía isquémica, el dolor, etc., que incluye el compuesto (I) o (Ia), o una sal del mismo, de la presente invención como principio activo. Más aún, el término "derivado de aminoindano", tal como se usa en la presente invención, abarca un amplio rango de "análogos de aminoindano" que tienen anillos distintos de un anillo de indano, tales como anillos de ciclopenta[b]tiofeno, ciclopenta[b]furano, ciclopenta[b]piridina y ciclopenta[c]piridina, como se ha descrito anteriormente, y no estará limitado.

El compuesto (I) o (Ia) de la presente invención se distingue de los compuestos descritos en los Documentos de Patente 3 y 4 en que tiene un grupo amino, así como R^1 (alquilo inferior, cicloalquilo, -alquilo inferior-arilo, arilo que puede estar sustituido y similares) distinto de un átomo de hidrógeno sobre un anillo de indano y similares, y en que tiene R^2 y R^3 (que pueden ser iguales o diferentes y representan cada uno alquilo inferior o arilo) distintos de átomos de hidrógeno en una posición del mismo.

[1] Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal del mismo:

[Quím. 5]



5 (donde los símbolos en la fórmula (I) tienen los siguientes significados, respectivamente:

anillo A: un heteroanillo de 5 ó 6 miembros o un anillo de benceno;

X: C(R⁴)(R⁵), O, S o N(R¹²);

R¹: alquilo inferior, cicloalquilo, -alquileo inferior-arilo, arilo que puede estar sustituido, heteroarilo que puede estar sustituido o alquilo inferior sustituido con uno o más halógenos;

10 R² y R³: son iguales o diferentes y cada uno es alquilo inferior o arilo;

R⁴ y R⁵: son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, -O-alquilo inferior, -OH, -alquileo inferior-OH o -alquileo inferior-O-alquilo inferior;

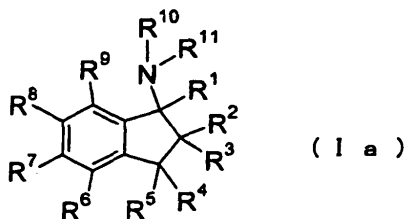
15 R⁶ a R⁹: son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, -O-alquilo inferior, un átomo de halógeno, alquilo inferior sustituido con uno o más halógenos, OH, CN, alquileo inferior o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno;

R¹⁰ y R¹¹: son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior, y

20 R¹²: un átomo de hidrógeno o alquilo inferior, siempre que R² y R³ puedan ser tomados conjuntamente con el átomo de carbono adyacente para formar cicloalquilo).

[2] Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (Ia) o una sal del mismo:

[Quím. 6]



(donde los símbolos en la fórmula (Ia) anterior tienen los siguientes significados, respectivamente:

30 R¹: alquilo inferior, cicloalquilo, -alquileo inferior-arilo, arilo que puede estar sustituido, heteroarilo que puede estar sustituido o alquilo inferior sustituido con uno o más halógenos;

R² y R³: son iguales o diferentes y cada uno es alquilo inferior o arilo;

R⁴ y R⁵: son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, -O-alquilo inferior, -OH, -alquileo inferior-OH o -alquileo inferior-O-alquilo inferior;

35 R⁶ a R⁹: son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, -O-alquilo inferior, un átomo de halógeno, alquilo inferior sustituido con uno o más halógenos, OH, CN, alquileo inferior o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, y

R¹⁰ y R¹¹: son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior,

40 siempre que R² y R³ puedan ser tomados conjuntamente con el átomo de carbono adyacente para formar cicloalquilo).

[3] Un compuesto o una sal del mismo como se describe en [2], donde R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ en la fórmula (Ia) anterior son cada uno un átomo de hidrógeno.

45 [4] Un compuesto o una sal del mismo como se describe en [3], donde R² y R³ en la fórmula (Ia) anterior son iguales o diferentes entre sí y cada uno es alquilo inferior o cicloalquilo formado en combinación con el átomo de carbono adyacente.

[5] Un compuesto o una sal del mismo como se describe en [1], que es seleccionado entre 2,2-dimetil-1-fenilindan-1-amina, 1-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilindan-1-amina, 1-(2-metoxifenil)-2,2-dimetilindan-1-amina, 1-(3-metoxifenil)-2,2-dimetilindan-1-amina, 1,2,2-trimetilindan-1-amina, 1,2,2,5-tetrametilindan-1-amina, 1,2,2,6-tetrametilindan-1-amina, 4-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 5-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 7-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 5-metoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 6-metoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 6-isopropoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 1-etil-2,2-dimetilindan-1-amina, 1-isopropil-2,2-dimetilindan-1-amina, 1'-metil-1',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,2'-inden]-1'-amina y 2,4,5,5-tetrametil-5,5-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-amina.

[6] Una composición farmacéutica que incluye un compuesto o una sal del mismo como se describe en [1] o [2].

[7] Una composición farmacéutica como se describe en [6], que es un antagonista de los receptores de NMDA.

[8] Una composición farmacéutica como se describe en [6], que es un agente terapéutico para la demencia.

[9] Una utilización de un compuesto o de una sal del mismo como se describe en [1] o [2] para la preparación de un antagonista de los receptores de NMDA o de un agente terapéutico para la demencia.

[10] Un compuesto o una sal del mismo como se describe en [1] o [2] para uso en un método para el tratamiento de la demencia

Efectos de la invención

El compuesto de la presente invención tiene una actividad antagonista de los receptores de NMDA y es así útil para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer, la demencia cerebrovascular, la enfermedad de Parkinson, la apoplejía isquémica, el dolor y similares.

Mejor modo de realización de la invención

A continuación, se describirá con detalle la presente invención.

A menos que se indique específicamente de algún otro modo, el término "inferior", tal como se usa en la definición de las fórmulas generales en la presente descripción, significa una cadena carbonada lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Por consiguiente, "alquilo inferior" es preferiblemente alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, y como ejemplos del mismo se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo e isohexilo. Entre éstos, se prefieren los alquilos de 1 a 4 átomos de carbono, y se prefieren en particular el metilo y el etilo.

Como ejemplos del "alquileo inferior", se incluyen metileno, etileno, propileno, butileno y también otros alquileos inferiores ramificados. Son preferidos los alquileos inferiores de 1 a 3 átomos de carbono; son más preferidos el metileno y el etileno, y es particularmente preferido el metileno.

Como ejemplos del "átomo de halógeno", se incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Entre éstos, se prefieren un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo.

El "alquilo inferior sustituido con uno o más halógenos" significa cualquiera de los átomos de hidrógeno del "alquilo inferior" como se ha descrito anteriormente que está sustituido con uno o más "átomos de halógeno". Es particularmente preferido el CF₃.

El "cicloalquilo" significa cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono.

La expresión "R² y R³" son tomados conjuntamente con el átomo de carbono adyacente para formar cicloalquilo" significa específicamente que se forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo como tales. Se prefiere el ciclopropilo.

Como ejemplos del "alqueno inferior", se incluyen vinilo, 1- o 2-propenilo, isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-metil-1-propenilo y 1-metil-2-propenilo. Se prefiere el vinilo.

Como ejemplos del "alquino inferior", se incluyen preferiblemente etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo y 1-metil-2-propinilo.

El "arilo" significa un grupo de anillo hidrocarbonado aromático de mono- a tri-cíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Preferiblemente, como ejemplos del mismo se incluyen fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo, y se prefiere en particular el fenilo.

5 El "heteroarilo" significa un grupo de heteroanillo aromático de 5 ó 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Preferiblemente, como ejemplos del mismo se incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, piridilo y pirimidilo, y se prefiere en particular el tienilo.

Como "-alquileo inferior-arilo", son particularmente preferidos el bencilo y el fenetilo.

10 Como ejemplos del "sustituyente" del "arilo que puede estar sustituido" o del "heteroarilo que puede estar sustituido", se incluyen alquilo inferior, -O-alquilo inferior, un átomo de halógeno, OH, CN, CF₃, -NH₂, -NH(alquilo inferior) y -N(alquilo inferior)₂, pero no se limita a éstos.

15 El "grupo de heteroanillo que contiene nitrógeno" significa un grupo de heteroanillo que contiene nitrógeno monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno. Se prefiere un grupo de heteroanillo saturado monocíclico de 4 a 6 miembros, y son más preferidos azetidilo, pirrolidilo y piperidilo.

20 El "heteroanillo de 5 ó 6 miembros" significa anillos de tiofeno, furano, piridina y similares. Así, en la presente invención, se toma junto con un anillo de ciclopentano adyacente para formar anillos de 5,6-dihidro-5H-ciclopenta[b]tiofeno, 5,6-dihidro-5H-ciclopenta[b]furano, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina y similares.

25 Más aún, "X" significa heteroátomos, tales como O y S, o NR¹², así como C(R⁴)(R⁵). Aquí, C(R⁴)(R⁵) significa que los átomos de carbono tienen sustituyentes R⁴ y R⁵.

Además, los compuestos de la presente invención incluyen mezclas de varios isómeros, tales como tautómeros e isómeros ópticos, así como los isómeros individuales aislados de los mismos.

30 Los compuestos de la presente invención pueden formar sales de adición de ácido. Dependiendo del tipo del sustituyente en los mismos, los compuestos pueden formar sales con bases. Específicamente, las sales incluyen sales de adición de ácido con ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico y el ácido fosfórico; ácidos orgánicos, tales como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido láctico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido metanosulfónico y el ácido etanosulfónico; o aminoácidos ácidos, tales como el ácido aspártico y el ácido glutámico, así como sales con una base inorgánica, tal como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio; una base orgánica, tal como la metilamina, la etilamina y la etanolamina; o un aminoácido básico, tal como la lisina y la ornitina; y sales de amonio.

40 Además, los compuestos de la presente invención incluyen hidratos, diversos solvatos farmacéuticamente aceptables y sustancias polimórficas cristalinas.

45 Además, naturalmente, los compuestos de la presente invención no se limitan a los descritos en los Ejemplos que se darán más adelante, y se incluyen todos los compuestos de la anterior fórmula general (I) o (Ia) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 Además, los compuestos de la presente invención incluyen profármacos que se metabolizan en los cuerpos vivos para dar los compuestos de la anterior fórmula (I) o (Ia), o compuestos que se convertirán en sus sales. Como ejemplos de los grupos para la formación de profármacos de los compuestos de la presente invención, se incluyen los grupos descritos en Prog. Med., 5: 2157-2161 (1985), y los grupos descritos en Pharmaceutical Research, Drug Design, Hirokawa Publishing Company (1990), Vol. 7, Molecular Planning, pp. 163-198.

[Procedimientos de producción]

55 Aprovechando las ventajas de las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyente en los mismos, los compuestos de la presente invención pueden ser preparados según diversos procedimientos de producción conocidos. Dependiendo del tipo del grupo funcional, se puede modificar el grupo funcional en los compuestos de partida o en los intermediarios para obtener un grupo protegido adecuado, o un grupo que pueda convertirse fácilmente en un grupo funcional, que pueda ser técnicamente efectivo en la preparación de los compuestos. Después del procedimiento, se puede eliminar eventualmente el grupo protector y se puede obtener así un compuesto pretendido, de ser necesario. Como ejemplos del grupo funcional, se incluyen un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo. Como ejemplos de sus grupos protectores, se incluyen los grupos protectores descritos en Greene & Wuts' "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª Ed. Dependiendo de las condiciones de reacción, éstos pueden

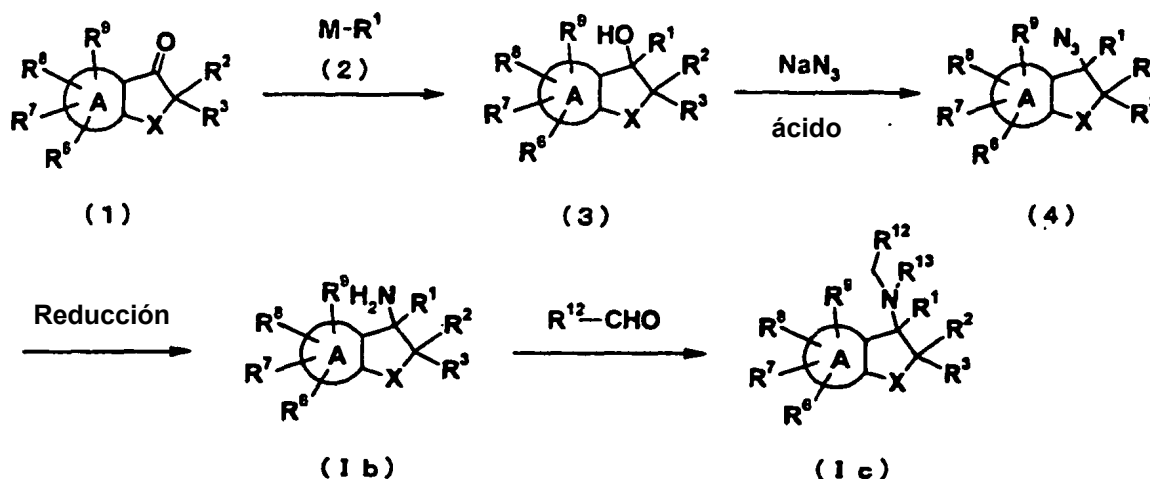
ser usados adecuadamente.

A continuación, se describen procedimientos típicos de producción para los compuestos (I) de la presente invención, pero no hace falta decir que los compuestos (Ia) de la presente invención pueden ser también preparados por los métodos.

(Procedimientos de producción)

Se puede preparar el compuesto (Ib) de la presente invención por el método representado mediante el esquema 1. Es decir, la indanona (1) y un reactivo de Grignard o un reactivo de litio orgánico (2) pueden reaccionar en un solvente inerte, tal como tetrahidrofurano (al que en adelante se hará aquí referencia como "THF"), éter dietílico y diclorometano, desde bajo refrigeración hasta a temperatura ambiente, y, si se desea, bajo calentamiento, para obtener un alcohol (3). El alcohol (3) puede entonces reaccionar además con un agente azidizante, tal como azida sódica y azida trimetilsilílica, en un solvente, tal como cloroformo, 1,2-dicloroetano y tolueno, en presencia de un ácido, tal como ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico y ácido metanosulfónico, desde bajo refrigeración hasta a temperatura ambiente, y, si se desea, bajo calentamiento, para obtener una azida (4). Además, se puede someter la azida (4) a una reducción catalítica con hidrógeno, bajo una atmósfera de hidrógeno, desde a presión normal hasta en condiciones presurizadas, en un solvente inerte, tal como etanol, acetato de etilo, THF y ácido acético, usando un catalizador, tal como paladio-carbono, níquel Raney y óxido de platino, desde a temperatura ambiente hasta en condiciones de calentamiento, o se puede someter a reducción con hidruro en un solvente, tal como THF y éter dietílico, desde bajo refrigeración hasta bajo calentamiento, utilizando un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio, y la azida (4) puede además reaccionar con un reactivo fosfina, tal como trifenilfosfina y tributilfosfina, en un solvente, tal como THF, metanol, tolueno, agua o un solvente mixto de éstos, desde a temperatura ambiente hasta bajo calentamiento, para preparar un compuesto (Ib), donde, en el compuesto (I) de la presente invención, tanto R^{10} como R^{11} son todos átomos de hidrógeno. Más aún, (Ib) puede reaccionar con aldehído en presencia de paladio-carbono, un catalizador de rodio y carbono o similar, en un solvente, tal como etanol y THF, bajo una atmósfera de hidrógeno, desde a temperatura ambiente hasta bajo calentamiento, para preparar un compuesto (Ic), donde, en el compuesto (I) de la presente invención, al menos uno de R^{10} y R^{11} es un grupo alquilo inferior. Además, el compuesto (I) de la presente invención está representado por la siguiente fórmula general (Ib) o (Ic).

[Quím. 7]



(Esquema 1)

(donde A, X, R^1 a R^3 y R^6 a R^9 tienen cada uno los mismos significados que los antes descritos. Además, R^{12} representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R^{13} representa $-CH_2-R^{12}$ o un átomo de hidrógeno y M representa metales alcalinos, tales como haluros de litio y magnesio).

Los compuestos (I) de la presente invención pueden ser sometidos a una reacción para modificación de grupos conocida para cualquiera experto en la técnica con objeto de obtener un compuesto que tenga un sustituyente deseado. A continuación se describen reacciones típicas para ello. Entre los compuestos (I) de la presente invención, se puede preparar un compuesto en el que cualquiera de R^6 a R^9 sea un grupo ciano procesando el compuesto correspondiente donde R^6 a R^9 son grupos bromo con $Zn(CN)_2$ en presencia de un catalizador, tal como

Pd(PPh₃)₄, en un solvente, tal como DMF y N-metilpiperidona, bajo calentamiento.

Entre los compuestos (1) de la presente invención, en caso de que X sea C(R⁴)(R⁵), se puede preparar un compuesto donde cualquiera de R³ a R⁶ es un grupo arilo que puede estar substituido, un grupo alqueno inferior o un grupo alquino inferior por reacción del correspondiente compuesto donde cualquiera de R³ a R⁶ es un grupo bromo o un grupo yodo con un ácido arilborónico, un ácido alquenoilborónico, un ácido alquinoilborónico o un éster boronato de los mismos, en presencia de un catalizador, tal como Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf) o Pd₂(dba)₃, junto con una base, tal como K₂CO₂, Na₂CO₂, KOH, CsF y NaOEt, en un solvente, tal como DMF, N-metilpiperidona, DME y tolueno, o un solvente mixto de éstos con agua, bajo calentamiento (reacción de Suzuki).

Más aún, se puede conseguir la desprotección en un solvente adecuado en presencia de una base adecuada. Como ejemplos específicos de la base, se incluyen NaOH, KOH, NaOMe y NaOEt. Como ejemplos específicos del solvente, se incluyen éteres, tales como THF, dioxano y diglyme; alcoholes, tales como MeOH, EtOH e i-PrOH; MeCN; agua; o un solvente mixto. Dependiendo del tipo de sustrato de reacción y de las condiciones de reacción, se puede seleccionar adecuadamente el solvente. La temperatura de reacción puede variar dependiendo del tipo de compuesto de partida y de las condiciones de reacción, que generalmente cubren desde la refrigeración hasta el reflujo, preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.

Además, también se puede conseguir la desprotección en presencia de un catalizador metálico, tal como Pd-C, Pd(OH)₂ y PtO₂, en un solvente adecuado, bajo una atmósfera de hidrógeno, pero se puede conseguir en presencia de un ácido de Lewis adecuado en un solvente adecuado. Son ejemplos del ácido de Lewis BCl₃, BBr₃ y AlCl₃, y son ejemplos del solvente éteres, tales como THF y dioxano; ésteres, tales como acetato de etilo; alcoholes, tales como MeOH y EtOH; MeCN; y una mezcla de los mismos. Dependiendo del tipo de sustrato de reacción y de las condiciones de reacción, se puede seleccionar adecuadamente el solvente. La temperatura de reacción puede variar dependiendo del tipo de compuesto de partida y de las condiciones de reacción, cubriendo generalmente desde la refrigeración hasta el reflujo, preferiblemente de aproximadamente -80°C a aproximadamente 30°C.

Así preparados, los compuestos (I) de la presente invención pueden ser aislados como compuestos libres o como sus sales farmacéuticamente aceptables. Una sal de los compuestos (I) de la presente invención puede ser preparada procesando los compuestos (I) de la presente invención que están en forma de bases libres para las reacciones ordinarias de formación de sales.

Se pueden aislar y purificar los compuestos (I) de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables como sus hidratos, solvatos o sustancias polimórficas cristalinas. Se pueden conseguir el aislamiento y la purificación por un tratamiento químico ordinario de extracción, concentración, evaporación, cristalización, filtración, recristalización y diversos tipos de cromatografía.

Se pueden aislar diversos isómeros seleccionando los compuestos de partida adecuados, o separándolos en base a la diferencia entre los isómeros en cuanto a sus propiedades físicas o químicas. Por ejemplo, se pueden convertir los isómeros ópticos en isómeros estereoquímicamente puros seleccionando los compuestos de partida adecuados o por resolución racémica de compuestos racémicos (por ejemplo, convirtiéndolos en sales diastereoméricas con un ácido ópticamente activo ordinario para resolución óptica).

Se pueden someter a resolución óptica la 2,2-dimetil-1-fenilindan-1-amina, la 1-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilindan-1-amina, la 1-(2-metoxifenil)-2,2-dimetilindan-1-amina, la 1-(3-metoxifenil)-2,2-dimetilindan-1-amina, la 1,2,2-trimetilindan-1-amina, la 1,2,2,5-tetrametilindan-1-amina, la 1,2,2,6-tetrametilindan-1-amina, la 4-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina, la 5-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina, la 7-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina, la 5-metoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina, la 6-metoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina, la 6-isopropoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina, la 1-etil-2,2-dimetilindan-1-amina, la 1-isopropil-2,2-dimetilindan-1-amina, la 1'-metil-1',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,2'-inden]-1'-amina y la 2,4,5,5-tetrametil-5,5-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-amina del compuesto de la presente invención o de una sal del mismo para obtener sus isómeros (R) e isómeros (S) mediante el método antes descrito.

La actividad antagonista de los receptores de NMDA de los compuestos de la presente invención fue confirmada por los métodos de ensayo siguientes.

1. Prueba de unión a MK-801:

1) Preparación de especímenes de meninges de ratas:

Se extrajo el cerebro completo de 30 ratas SD de 10 semanas (Nippon SLC) y se retiró de ellos el cerebelo. Se añadió una solución de sacarosa 0,32 M a la parte que contenía el cerebro, se cortó en una mezcladora y se homogeneizó con un homogeneizador Teflon™ (marca registrada). Se centrifugó esto a 2.800 rpm y 4°C durante 15 minutos y se volvió a centrifugar el sobrenadante resultante a 15.000 g y 4°C durante 20 minutos. Se suspendieron

las pellas en Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) que contenía un 0,08% de Tritón X-100 y se mantuvieron estáticamente sobre hielo durante 30 minutos, y se centrifugaron después a 15.000 g y 4°C durante 20 minutos. Se suspendieron las pellas en Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) añadido a las mismas y se centrifugaron a 15.000 g y 4°C durante 20 minutos. Se volvió a añadir Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) a las pellas y se centrifugaron de la misma manera que antes. Se suspendieron las pellas en 20 ml de Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) añadido a las mismas y se homogeneizaron con el homogeneizador Teflon™ (marca registrada). Se dividió el espécimen de membranas en pequeños tubos y se guardaron éstos en un congelador (-80°C). Antes de su uso se lavó dos veces con Tris-HCl 5 mM (pH 7,5) de cinco veces la del espécimen de membranas. Se controló su concentración a 1 mg de proteína/ml con Tris-HCl 5 mM (pH 7,5) añadido y se usó ésta para el ensayo.

2) Ensayo de unión a [³H]MK-801:

Se añadieron 50 µl del espécimen de membranas de rata (1 mg de proteína/ml) a una solución de un compuesto de ensayo disuelto en 1 µl de DMSO. Se le añadieron entonces 50 µl de una solución de ligando (glutamato 600 nM, glicina 600 nM y [³H]MK-801 8 nM (Perkin-Elmer) y se agitó bien y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 45 minutos. Utilizando una Placa Uni Filter GF/B 96 (Perkin- Elmer) previamente revestida con polietilenoimina al 0,2%, se recogió el espécimen de membranas y se lavó bien el filtro con Tris-HCl 5 mM (pH 7,5). Se añadieron 30 µl de Microscinti 20 (Perkin-Elmer) al filtro y se determinó la radiactividad atrapada en el filtro mediante un contador de centelleo de microplacas (TopCount™, de Beckman). En base a la inhibición de MK-801 (1 µM final), del 100%, de un caso control de DMSO solo, se calculó la concentración del compuesto que daba un 50% de inhibición, la CI₅₀. Se obtuvo la afinidad de unión de [³H]MK-801 para el espécimen de membranas de rata, que era K_d = 1,6 nM por análisis de Scatchard. Se calculó el valor K_i del compuesto según la ecuación de cálculo: K_i = CI₅₀/(1 + concentración de radioligando (4 nM) en el ensayo)/valor K_d (1,6 nM).

Como resultado, los compuestos de la presente invención exhibían una buena afinidad por los receptores de NMDA. En la siguiente Tabla 1 se muestran los valores K_i de la afinidad por los receptores de NMDA de algunos compuestos típicos de la presente invención.

[Tabla 1]

Compuesto de la presente invención	K _i (µM)	Compuesto de la presente invención	K _i (µM)
Ejemplo 2	0,4	Ejemplo 38	0,3
Ejemplo 10	0,4	Ejemplo 41	0,8
Ejemplo 17	0,8	Ejemplo 42	0,3
Ejemplo 18	0,3	Ejemplo 43	0,3
Ejemplo 21	0,1	Ejemplo 44	0,6
Ejemplo 23	0,9	Ejemplo 48	0,6
Ejemplo 36	0,4	Ejemplo 59	0,9
Ejemplo 37	0,1	Ejemplo 61	0,5

2. Prueba de determinación de la concentración de calcio intracelular por medio de FLIPR (lector de placa de imagen fluorométrico):

1) Preparación de neurocitos de primera generación de rata:

Bajo anestesia con éter, se dejó morir a ratas Wistar (Nippon SLC) con 19 días de gestación por pérdida de sangre mediante incisión en el tórax. Se abrió el abdomen y se extrajo el útero y se extrajeron de él los fetos. Se extrajo el cerebro completo, se aisló entonces el hemiserebro en medio Neurobasal (libre de Glu y Asp) (Gibco) y se retiró la meninge. Se recuperó el hemiserebro por centrifugación y se suspendió en una solución dispersante de células (0,36 mg/ml de papaína, 150 U/ml de ADNasa 1, 0,02% de monoclóhidrato de L-cisteína monohidrato, 0,02% de seroalbúmina bovina, 0,5% de glucosa, PBS libre de Ca²⁺ y de Mg²⁺), y se procesó a 37°C durante 15 minutos. Se centrifugó esto a 400 g durante 5 minutos y se retiró el sobrenadante por succión. Se suspendió éste en un medio de cultivo de neurocitos (Sumitomo Bakelite) y se retiraron las masas celulares por filtración. Se contó el número de células vivas y se incubaron 100.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos (Biocoat PDL96W negra/transparente, de Nippon Becton Dickinson) (a 37°C en un 5% de CO₂).

2) Determinación de la concentración de calcio intracelular por medio de FLIPR (lector de placa de imagen fluorométrico):

Se recogió el cultivo de neurocitos de primera generación de rata (DIV7-9) por succión y se lavaron las células una vez con 100 µl de tampón de ensayo (Solución Salina Balanceada de Hank (libre de Ca²⁺ y de Mg²⁺), Hepes-NaOH 20 mM (pH 7,4), CaCl₂ 1 mM). Se añadieron 100 µl del tampón de ensayo que contenía Fluo3 (Dojin Chemical) y se

incubó durante 1 hora (37°C, 5% de CO₂). Se lavaron las células tres veces con 100 µl del tampón de ensayo y se añadieron entonces una solución de compuesto disuelta en 1 µl de DMSO y 100 µl del tampón de ensayo que contenía tetrodotoxina 2,5 µM (concentración final) y se incubó durante 30 minutos (37°C, 5% de CO₂). Se midió la intensidad de la fluorescencia a intervalos de 2 segundos. Diez segundos después de iniciarse la medición, se añadieron 50 µl de una solución de ligando (Solución Salina Balanceada de Hank (libre de Ca²⁺ y de Mg²⁺), HEPES-NaOH 20 mM (pH 7,4), CaCl₂ 1 mM, NMDA 9 µM y glicina 30 µM) que contenía la solución del compuesto de ensayo disuelta en 0,5 µl de DMSO, y se midió la intensidad de la fluorescencia del sistema durante 120 segundos a partir del inicio de la medición. Se hizo la media de los datos medidos durante 120 segundos (60 veces en total). En base a la inhibición de MK-801 10 µM con un caso control de DMSO solo del 100%, se calculó la concentración del compuesto que daba un 50% de inhibición, CI₅₀.

Como resultado, los compuestos de la presente invención exhibían un buen efecto antagonizante de los receptores de NMDA.

La composición farmacéutica que contiene, como principio activo de la misma, uno o más de los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables puede ser formulada, conjuntamente con soportes y vehículos para aplicación farmacéutica ordinaria y otros aditivos, como tabletas, polvos, granos infinitesimales, gránulos, cápsulas, píldoras, líquidos, inyecciones, supositorios, ungüentos y fomentos, y se administra oral o parenteralmente. La dosis clínica en humanos del compuesto de la presente invención puede ser adecuadamente determinada dependiendo del síntoma, del peso corporal, de la edad y del sexo del paciente a quien se aplica el compuesto. Puede ser habitualmente de 0,1 a 500 mg/adulto/día para administración oral y de 0,01 a 100 mg/adulto/día para administración no oral, y ésta puede ser administrada en una sola toma o en varias. La dosis puede variar bajo condiciones diversas y, según sea el caso, puede ser menor que el rango de dosis anteriormente mencionado.

La composición sólida para administración oral del compuesto de la presente invención puede estar en forma de tabletas, polvos, gránulos o similares. En la composición sólida, se pueden mezclar uno o más principios activos con al menos un diluyente inerte, tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona y metasilicato aluminato de magnesio. Según un modo ordinario, la composición puede contener cualquier otro aditivo aparte de dicho diluyente inerte, por ejemplo un lubricante, tal como estearato de magnesio, un desintegrante, tal como glicolato de calcio y celulosa, un estabilizador, tal como lactosa, un solubilizador y un adyuvante de solubilización, tal como ácido glutámico y ácido aspártico. Las tabletas y las píldoras pueden ir recubiertas de un azúcar o de una película de revestimiento gástrico o revestimiento entérico.

La composición líquida para administración oral incluye emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables, y contiene diluyentes inertes ordinarios, tales como agua purificada y alcohol etílico. La composición puede contener cualquier aditivo aparte de dicho diluyente inerte, por ejemplo agentes auxiliares, tales como un solubilizador, un promotor de la disolución, un agente humectante y un agente suspensor, así como un edulcorante, un saborizante, una fragancia y un conservante. La inyección para administración no oral incluye soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas esterilizadas. El diluyente para la solución y la suspensión acuosa incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y suero fisiológico. El diluyente para la solución y la suspensión no acuosa incluye, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal, tal como el aceite de oliva, alcoholes, tales como alcoholes etílicos, y Polysorbate 80 (denominación comercial).

La composición puede además contener cualquier otro aditivo, tal como un isotonzante, un conservante, un agente humectante, un emulsionador, un dispersante, un estabilizador, un solubilizador y un promotor de la disolución. Éstos pueden ser esterilizados por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o por adición de un germicida, o por irradiación con luz. Según sea el caso, se puede preparar una composición sólida libre de gérmenes, y se puede disolver ésta en agua libre de gérmenes o un solvente libre de gérmenes para inyección con objeto de obtener la composición líquida deseada antes de su uso.

Ejemplos

A continuación, se describen los compuestos de la presente invención en relación a los siguientes Ejemplos. Los compuestos de partida para los compuestos de la presente invención incluyen compuestos nuevos, por lo que se ilustran sus ejemplos de producción como Ejemplos de referencia.

Ejemplo de referencia 1

A una solución de 3-hidroximetilindan-1-ona (1,23 g) y yoduro de metilo (4,31 g) en THF (20 ml), se le añadió hidruro de sodio oleoso al 55% (1,33 g) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió al líquido de reacción una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el

solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 10:1), para obtener el compuesto del Ejemplo de referencia 1 como una sustancia oleosa.

Ejemplo de referencia 2

5 A una solución de t-BuOK (3,0 g) en THF (7 ml), se le añadió una solución de 3-oxoindano-1-carboxilato de metilo (1,0 g) en THF (2 ml) a -20°C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. A esto se le añadió yoduro de metilo (4,5 g), seguido de agitación durante 30 minutos mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente. Se enfrió con hielo el líquido de reacción y se repartió entre ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto del Ejemplo de referencia 2 (1,2 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de referencia 3

15 A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 2 (3,2 g) en DMSO (20 ml), se le añadió LiCl (1,2 g), seguido de agitación a 200°C durante 2 horas. Después de enfriar la reacción, se repartió entre ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó después el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 4:1), para obtener el compuesto del Ejemplo de referencia 3 (1,9 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de referencia 4

25 A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 2 (2,6 g) en metanol (30 ml), se le añadió borohidruro de sodio (2,1 g) enfriando con hielo, seguido de calentamiento a reflujo durante 30 minutos. Se enfrió el líquido de reacción, seguido de adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y de extracción con acetato de etilo. Además, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto del Ejemplo de referencia 4 (2,0 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de referencia 5

35 Se preparó el compuesto del Ejemplo de referencia 5 a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 4 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 1.

Ejemplo de referencia 6

40 A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 5 (0,99 g) en metanol (8 ml), se le añadió una solución acuosa 10 M de hidróxido de sodio (8 ml), seguido de agitación a 60°C durante 12 horas. Se evaporó el metanol a presión reducida y se enfrió entonces con hielo, seguido de adición de ácido clorhídrico concentrado para neutralizar y de más agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió el precipitado por filtración y se secó a presión reducida, para obtener el compuesto del Ejemplo de referencia 6 (0,94 g) como una sustancia amorfa incolora.

Ejemplo de referencia 7

45 A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 6 (0,94 g), cloruro de amonio (0,64 g) y 1-hidroxibenzotriazol (0,54 g) en DMF (10 ml), se le añadió clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (1,2 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. A esto se le añadió una solución acuosa saturada de amoníaco, seguido de agitación durante un día más, y se recogió entonces el precipitado por filtración y se secó a presión reducida, para obtener el compuesto del Ejemplo de referencia 7 (0,62 g) como un cristal incoloro.

Ejemplo de referencia 8

55 Se preparó el presente compuesto a partir de 4-metilindan-1-ona del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 2.

Ejemplo de referencia 9

60 Se preparó el presente compuesto a partir de 4-trifluorometilindan-1-ona del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 2.

Ejemplo de referencia 10

Se preparó el presente compuesto a partir de 5-trifluorometilindan-1-ona del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 2.

5

Ejemplo de referencia 11

A ácido 3-(3-trifluorometilfenil)propiónico se le añadió ácido trifluorometanosulfónico a temperatura ambiente, seguido de agitación a 60°C durante 3 horas. Se puso el líquido de reacción en agua fría, seguido de extracción con un solvente mixto de acetato de etilo y THF. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 9:1 a 5:1), para obtener 5-trifluorometilindano (2,2 g) y el compuesto del Ejemplo de referencia 11 (0,70 g) como sólidos incoloros, respectivamente.

10

15

Ejemplo de referencia 12

Se preparó el presente compuesto a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 11 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 2.

20

Ejemplo de referencia 13

A una solución de 7-bromo-4-fluoro-2,2-dimetilindan-1-ona (3,7 g) en tolueno (30 ml), se le añadieron tributil(vinil)estaño (7,0 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,40 g) y una solución 0,49 M (2,7 ml) de tri(t-butil)fosfina en n-hexano, seguido de agitación a 70°C durante 12 horas. Se enfrió el líquido de reacción y se le añadió una solución acuosa saturada de fluoruro de potasio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se separaron entonces los materiales insolubles por filtración a través de Celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 10:1), para obtener el compuesto del Ejemplo de referencia 13 (1,7 g) como una sustancia oleosa.

25

30

Ejemplo de referencia 14

Se calentó una solución de 2-bromo-5-fluorobenzaldehído (1,5 g), ácido malónico (1,5 g) y piperidina (0,07 ml) en piridina (10 ml) durante 1 día a reflujo. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, se le añadió entonces ácido clorhídrico 1 N para neutralizar y se recogieron los precipitados cristalizados por filtración. Se disolvió esto en metanol (10 ml) y se le añadió un catalizador de rodio al 5%-carbono (150 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm.). Se separaron los materiales insolubles por filtración a través de Celite, se evaporó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 10:1), para obtener el compuesto del Ejemplo de referencia 14 (0,50 g) como un sólido incoloro.

35

40

Ejemplo de referencia 15

Se preparó el presente compuesto a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 14 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 11.

45

Ejemplo de referencia 16

Se preparó el presente compuesto a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 15 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 1.

50

Ejemplo de referencia 17

Se preparó el presente compuesto a partir de ácido 3-(3-bromo-5-metoxifenil)propiónico del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 11.

55

Ejemplo de referencia 18

Se preparó el presente compuesto a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 17 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 2.

60

Ejemplos de referencia 19 a 25

Se preparó el presente compuesto a partir de la correspondiente indanona y de un reactivo de Grignard del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 28.

Ejemplo de referencia 26

Se preparó el presente compuesto a partir de 1-bromo-2-fluorobenceno y de la correspondiente indanona del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 29.

Ejemplo de referencia 27

Se preparó el presente compuesto a partir de la correspondiente indanona y de un reactivo de Grignard del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 28.

Ejemplo de referencia 28

a una solución de 2,2-dimetilindan-1-ona (0,63 g) en THF, se le añadió una solución 1 M de bromuro de (4-fluorofenil)magnesio en THF (7,8 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió al líquido de reacción una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo, y se lavó la capa orgánica con solución salina saturada. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se evaporó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 30:1), para obtener el compuesto del Ejemplo de referencia 28 (0,99 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de referencia 29

A una solución de 2-bromoanisol (1,4 g) en éter dietílico (10 ml), se le añadió una solución 1,6 M (4,6 ml) de n-butilitio en n-hexano a -78°C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A esto se le añadió 2,2-dimetilindan-1-ona (0,60 g), seguido de más agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo, y se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 30:1), para obtener el compuesto del Ejemplo de referencia 29 (0,62 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de referencia 30

Se preparó el presente compuesto a partir de la correspondiente indanona y de un reactivo de Grignard del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 28.

Ejemplos de referencia 31 y 32

Se preparó el presente compuesto a partir de la correspondiente indanona del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 29.

Ejemplos de referencia 33 a 41

Se preparó el presente compuesto a partir de la correspondiente indanona del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 42.

Ejemplo de referencia 42

A una solución de 2,2,6-trimetilindan-1-ona (1,8 g) en THF (35 ml), se le añadió una solución 1,4 M (15 ml) de bromuro de metilmagnesio en THF/tolueno (25:75) y se calentó hasta la temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas. Tras completarse la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriando con hielo, seguido de agitación, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 10:1), para obtener el compuesto del Ejemplo de referencia 42 (1,9 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de referencia 43

A una solución de 6-metoxi-2,2-dimetilindan-1-ona (2,2 g) en THF (40 ml), se le añadió una solución 1,4 M (17 ml) de

5 bromuro de metilmagnesio en THF/tolueno (25:75) enfriando con hielo y se calentó hasta la temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas. Tras completarse la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriando con hielo, seguido de agitación y de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 10:1), para obtener el compuesto del Ejemplo de referencia 43 (2,3 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de referencia 44

10 A una solución de 6-fluoro-2,2-dimetilindan-1-ona (0,47 g) en THF (9 ml), se le añadió una solución 0,96 M (5,5 ml) de bromuro de metilmagnesio en THF enfriando con hielo, seguido de calentamiento hasta la temperatura ambiente y de agitación durante 2 horas. Tras completarse la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriando con hielo, seguido de agitación y de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 10:1), para obtener el compuesto del Ejemplo de referencia 44 (0,45 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de referencia 45

20 A una solución de 6-bromo-2,2-dimetilindan-1-ona (3,8 g) en THF (60 ml), se le añadió una solución 1,4 M (17 ml) de bromuro de metilmagnesio en THF/tolueno (25:75) enfriando con hielo, seguido de calentamiento hasta la temperatura ambiente y de agitación durante 2 horas. Tras completarse la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriando con hielo, seguido de agitación y de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 5:1), para obtener el compuesto del Ejemplo de referencia 45 (3,8 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de referencia 46

30 A una solución de 2,2-dimetil-6-trifluorometilindan-1-ona (1,7 g) en THF (15 ml), se le añadió una solución 1,4 M (10 ml) de bromuro de metilmagnesio en THF/tolueno (25:75) enfriando con hielo, seguido de calentamiento hasta la temperatura ambiente y de agitación durante 1 hora. Tras completarse la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriando con hielo, seguido de agitación y de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 6:1), para obtener el compuesto del Ejemplo de referencia 46 (1,7 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplos de referencia 47 a 54

Se preparó el presente compuesto a partir de la correspondiente indanona del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 42.

Ejemplo de referencia 55

50 A una solución de 2,2-dimetilindan-1-ona (2,0 g) y trimetil(trifluorometil)silano (2,7 g) en THF (20 ml), se le añadió una solución 1 M (12 ml) de fluoruro de tributilamonio en THF enfriando con hielo, seguido de calentamiento lento hasta temperatura ambiente y de agitación durante 5 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N, seguido de extracción con éter dietílico, lavado con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y secado luego sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 10:1), para obtener el compuesto del Ejemplo de referencia 55 (2,9 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de referencia 56

60 A una solución de 2,2-dimetilindan-1-ona (2,0 g) en THF (20 ml), se le añadió una solución 0,5 M de etillitio en benceno/ciclohexano (9:1) (37 ml) a -78°C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió al líquido de reacción una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo y de secado sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 3:1), para obtener el compuesto del Ejemplo de referencia 56 (2,1 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de referencia 57

Se preparó el presente compuesto a partir de la correspondiente indanona del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 56.

5

Ejemplos de referencia 58 a 61

Se preparó el presente compuesto a partir de la correspondiente indanona y de reactivo de Grignard del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 42.

10

Ejemplo 1

Monofumarato de 2,2-dimetil-1-fenilindan-1-amina

15

A una solución de 2,2-dimetil-1-fenilindan-1-ol (736 mg) en cloroformo (10 ml), se le añadieron azida sódica (412 mg) y ácido trifluoroacético (1,4 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. Se alcalinizó mediante adición de amoníaco acuoso al 10% y se extrajo después con acetato de etilo, y se lavó la capa orgánica con solución salina saturada. Se evaporó el solvente a presión reducida, para obtener una azida (798 mg). A continuación, se disolvió ésta en metanol (10 ml) y se añadió paladio al 10%/carbono (85 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días bajo una atmósfera de hidrógeno (presión normal). Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 30:1 a 5:1), para obtener una amina (437 mg). Se disolvieron una porción de la misma (119 mg) y ácido fumárico (59 mg) en metanol y se evaporó entonces el solvente a presión reducida. Se recristalizó el residuo con acetona, para obtener el compuesto del Ejemplo 1 (168 mg) como un cristal incoloro.

20

25

Ejemplo 2

Se preparó el presente compuesto del mismo modo que en el Ejemplo 1.

30

Ejemplo 3

Clorhidrato de cis-3-(metoximetil)-2,2-dimetil-1-fenilindan-1-amina

35

Ejemplo 4

Clorhidrato de trans-3-hidroximetil-2,2-dimetil-1-fenilindan-1-amina

40

A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 20 (1,8 g) en cloruro de metileno (30 ml), se le añadieron azida sódica (1,3 g) y ácido trifluoroacético (2,5 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Se alcalinizó mediante adición de amoníaco acuoso al 10% y se extrajo con acetato de etilo, y se lavó la capa orgánica con solución salina saturada. Se evaporó el solvente a presión reducida, para obtener una azida. A continuación, se disolvió ésta en metanol (30 ml) y se le añadió paladio al 10%/carbono (0,5 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (presión normal). Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 20:1), para obtener una amina (1,2 g). Se disolvió luego una porción de la misma (1,1 g) en cloruro de metileno (10 ml) y se le añadió una solución 1 M (4,5 ml) de tribromuro de boro en cloruro de metileno enfriando con hielo, seguido de agitación durante 2 horas. Se añadieron al líquido de reacción alúmina y metanol, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, y se evaporó entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 4:1), para obtener formas libres de los compuestos de los Ejemplos 3 y 4, respectivamente. Se añadió a cada una de las soluciones en acetato de etilo una solución 4 N de HCl en acetato de etilo y se evaporó entonces el solvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo con n-hexano, para obtener el compuesto del Ejemplo 3 (350 mg) y el compuesto del Ejemplo 4 (97 mg) como cristales incoloros, respectivamente.

45

50

55

Ejemplo 5

Clorhidrato de trans-2-metil-1,2-difenilindan-1-amina

Ejemplo 6

Clorhidrato de cis-2-metil-1,2-difenilindan-1-amina

5 Se recristalizó un clorhidrato de una mezcla diastereomérica obtenida del mismo modo que en el Ejemplo 17 a partir de 1,2-difenilindan-1-ol con etanol, para obtener el compuesto del Ejemplo 5, y se concentró además el filtrado a presión reducida y se purificó después por cromatografía en columna de alúmina/gel de sílice (eluyente: cloroformo). Se cristalizó el residuo así obtenido con n-hexano, para preparar su clorhidrato mediante un método ordinario, obteniéndose así el compuesto del Ejemplo 6 como un cristal incoloro, respectivamente.

10

Ejemplos 7 y 8

Se prepararon los presentes compuestos del mismo modo que en el Ejemplo 1.

Ejemplo 9

Se preparó el presente compuesto del mismo modo que en el Ejemplo 21.

Ejemplo 10

20

Clorhidrato de N,2,2-trimetil-1-fenilindan-1-amina

A una solución del compuesto desalado del Ejemplo 1 (125 mg) en etanol (5 ml), se le añadieron una solución acuosa al 37% de formaldehído (0,2 ml) y paladio al 10%/carbono, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día bajo una atmósfera de hidrógeno (presión normal). Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida, y se repartió luego entre una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 20:1 a 5:1). Se disolvió entonces el residuo en una solución 4 N de HCl en acetato de etilo y se evaporó el solvente a presión reducida. Se lavó el residuo con un solvente mixto de éter diisopropílico y 1,4-dioxano, para obtener el compuesto del Ejemplo 10 (115 mg) como un cristal incoloro.

25

30

Ejemplo 11

35

Se preparó el presente compuesto por reacción durante un tiempo mayor del mismo modo que en el Ejemplo 10.

Ejemplos 12 a 16

40

Los presentes compuestos fueron preparados del mismo modo que en el Ejemplo 17.

Ejemplo 17

45

Monofumarato de 1-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilindan-1-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (984 mg) en cloroformo (12 ml), se le añadieron azida sódica (500 mg) y ácido trifluoroacético (1,7 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se alcalinizó mediante adición de amoníaco acuoso al 10% y se extrajo con cloroformo, y se lavó después la capa orgánica con solución salina saturada. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 40:1), para obtener una azida (1,08 g). A continuación, se disolvió ésta en metanol (13 ml) y se le añadió paladio al 10%/carbono (102 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (presión normal). Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 30:1 a 5:1), para obtener una amina (562 mg). Se disolvieron una porción de la misma (100 mg) y ácido fumárico (51 mg) en metanol y se evaporó entonces el solvente a presión reducida. Se lavó el residuo con un solvente mixto de éter diisopropílico y 1,4-dioxano, para obtener el compuesto del Ejemplo 17 (127 mg) como un cristal incoloro.

50

55

Ejemplo 18

Clorhidrato de 1-(2-metoxifenil)-2,2-dimetilindan-1-amina

- 5 A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 29 (620 mg) en cloroformo (9 ml), se le añadieron azida
sódica (304 mg) y ácido trifluoroacético (1 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente
durante 3 horas. Se alcalinizó mediante adición de amoníaco acuoso al 10% y se extrajo entonces con cloroformo, y
se lavó la capa orgánica con solución salina saturada. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó después
10 el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-
hexano:acetato de etilo = 30:1), para obtener una azida (635 mg). A continuación, se disolvió ésta en metanol (8 ml)
y se le añadió paladio al 10%/carbono (62 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas bajo
una atmósfera de hidrógeno (presión normal). Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el
filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:
15 cloroformo:metanol = 30:1), para obtener una amina (357 mg). Se disolvió luego ésta en acetato de etilo, se le
añadió una solución 4 N de HCl en acetato de etilo y se evaporó el solvente a presión reducida. Se lavó el residuo
con n-hexano, para obtener el compuesto del Ejemplo 18 (231 mg) como un cristal incoloro.

Ejemplos 19 y 20

- 20 Los presentes compuestos fueron preparados del mismo modo que en el Ejemplo 18.

Ejemplo 21

1-(3-Hidroxifenil)-2,2-dimetilindan-1-amina

- 25 A una solución del compuesto del Ejemplo 19 (150 mg) en cloruro de metileno (2 ml), se le añadió una solución 1 M
de tribromuro de boro en cloruro de metileno (0,67 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación durante 2 horas. Se
añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo y de
secado sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el
30 residuo por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 1:1 a 0:1), para
obtener el compuesto del Ejemplo 21 (51 mg) como una sustancia amorfa incolora.

Ejemplo 22

- 35 Se preparó el presente compuesto del mismo modo que en el Ejemplo 18.

Ejemplo 23

Clorhidrato de 1,2,2-trimetilindan-1-amina

- 40 A una solución de 1,2,2-trimetilindan-1-ol (406 mg) en cloroformo (6 ml), se le añadieron azida sódica (300 mg) y
ácido trifluoroacético (1 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se
alcalinizó mediante adición de amoníaco acuoso al 10% y se extrajo entonces con cloroformo, y se lavó la capa
orgánica con solución salina saturada. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó entonces el solvente
45 a presión reducida, para obtener una azida. Se disolvió ésta después en metanol (6 ml) y se le añadió paladio al
10%-carbono (40 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de
hidrógeno (presión normal). Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión
reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: n-hexano:acetato de
etilo = 30:1 a 5:1), para obtener una amina (140 mg) como una sustancia oleosa. Se disolvió luego ésta en acetato
50 de etilo, se le añadió una solución 4 N de HCl en acetato de etilo y se evaporó el solvente a presión reducida. Se
cristalizó el residuo con éter diisopropílico, para obtener el compuesto del Ejemplo 23 (153 mg) como un cristal
incoloro.

Ejemplo 24

- 55 Clorhidrato de cis-1,2,2,3-tetrametilindan-1-amina

Ejemplo 25

- 60 Clorhidrato de trans-1,2,2,3-tetrametilindan-1-amina

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 23 utilizando el compuesto del Ejemplo de referencia 33,
y se separó el diastereómero resultante y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:

cloroformo:metanol:amoníaco acuoso saturado = 50:1:0,1 a 20:1:0,1), y se convirtió cada uno en su clorhidrato por un método ordinario, obteniéndose así el compuesto del Ejemplo 24 y el compuesto del Ejemplo 25 como cristales incoloros, respectivamente.

5 **Ejemplo 26**

Se preparó el presente compuesto del mismo modo que en el Ejemplo 23.

10 **Ejemplo 27**

Clorhidrato de cis-3-metoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina

15 A una solución acuosa 3 N (10 ml) de hidróxido de sodio, se le añadieron bromo (0,18 ml) y el compuesto del Ejemplo de referencia 7 (0,62 g) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió una solución acuosa de Na₂SO₃, seguido de agitación, extracción con cloruro de metileno y lavado con solución salina saturada. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice básica (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 4:1) y a continuación por cromatografía en columna de gel de sílice neutra (eluyente: cloroformo:metanol:solución salina saturada = 50:1:0,1), para obtener una amina (179 ml) como una sustancia oleosa. Se convirtió ésta en su clorhidrato y se cristalizó después con n-hexano, para obtener el compuesto del Ejemplo 27 (89 mg) como un cristal incoloro.

20 **Ejemplo 28**

25 Clorhidrato de 1,2,2,4-tetrametilindan-1-amina

Ejemplo 29

30 Clorhidrato de 4-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina

Ejemplo 30

Clorhidrato de 4-trifluorometil-1,2,2-trimetilindan-1-amina

35 **Ejemplo 31**

Clorhidrato de 1,2,2,5-tetrametilindan-1-amina

Ejemplo 32

40 Clorhidrato de 5-metoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina

Ejemplo 33

45 Clorhidrato de 5-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina

Ejemplo 34

50 Clorhidrato de 5-cloro-1,2,2-trimetilindan-1-amina

Ejemplo 35

Clorhidrato de 5-trifluorometil-1,2,2-trimetilindan-1-amina

55 Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 28 a 35 antes descritos a partir de los correspondientes alcoholes del mismo modo que en el Ejemplo 23.

Ejemplo 36

60 Clorhidrato de 1,2,2,6-tetrametilindan-1-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 42 (1,9 g) en cloroformo (38 ml), se le añadieron azida sódica (1,3 g) y ácido trifluoroacético (4,6 mg) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura

5 durante 1 hora. Se alcalinizó mediante adición de amoníaco acuoso al 10% y se extrajo luego con cloroformo, y se lavó la capa orgánica con solución salina saturada. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó entonces el solvente a presión reducida, para obtener una azida. Se disolvió después ésta en metanol (38 ml) y se le añadió paladio al 10%-carbono (200 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (presión normal). Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 10:1), para obtener una amina (720 mg) como una sustancia oleosa. Se disolvió luego ésta en acetato de etilo, se le añadió una solución 4 N de HCl en acetato de etilo y se evaporó el solvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo con n-hexano/éter dietílico, para obtener el compuesto del Ejemplo 36 (227 mg) como un cristal incoloro.

15 **Ejemplo 37**

Clorhidrato de 6-hidroxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina

15 A una solución de la forma libre (96 mg) del compuesto del Ejemplo 38 en 1,2-dicloroetano (2 ml), se le añadió una solución 1 M de tribromuro de boro en cloruro de metileno (0,5 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió lentamente al líquido de reacción agua enfriando con hielo y se agitó, seguido de extracción con acetato de etilo y luego de lavado con solución salina saturada. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó entonces el solvente a presión reducida. Se recrystalizó el residuo con éter diisopropílico, para obtener una amina (48 mg) como un cristal incoloro. Se convirtió después ésta en su clorhidrato por un método ordinario y se cristalizó luego con un solvente mixto de éter dietílico y n-hexano, para obtener el compuesto del Ejemplo 37 (47 mg) como un cristal incoloro.

25 **Ejemplo 38**

Clorhidrato de 6-metoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina

30 A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 43 (2,3 g) en cloroformo (40 ml), se le añadieron azida sódica (1,4 g) y ácido trifluoroacético (4,8 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se alcalinizó por adición de amoníaco acuoso al 10% y se extrajo después con cloroformo, y se lavó la capa orgánica con solución salina saturada. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó entonces el solvente a presión reducida, para obtener una azida. Se disolvió luego ésta en metanol (25 ml) y se le añadió paladio al 10%-carbono (330 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (presión normal). Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 10:1), para obtener una amina (1,1 g) como una sustancia oleosa. Se convirtió después una porción de la misma (270 mg) en su clorhidrato por un método ordinario y se recrystalizó con un solvente mixto de éter dietílico y acetato de etilo, para obtener el compuesto del Ejemplo 38 (107 mg) como un cristal incoloro.

40 **Ejemplo 39**

Se preparó el presente compuesto del mismo modo que en el Ejemplo 40.

45 **Ejemplo 40**

Clorhidrato de 6-isopropoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina

50 A una solución de la forma libre (179 mg) del compuesto del Ejemplo 37 en THF (3 ml), se le añadieron 2-propanol (5 ml), azodicarboxilato de dietilo (0,55 ml) y trifenilfosfina (300 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se repartió después entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N. Se neutralizó la capa acuosa con una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada y se secó luego sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 10:1), para obtener un derivado isopropoxi (171 mg) como una sustancia oleosa. Se convirtió éste en su clorhidrato por un método ordinario y se cristalizó después con éter dietílico, para obtener el compuesto del Ejemplo 40 (128 mg) como un cristal incoloro.

60 **Ejemplo 41**

Clorhidrato de 6-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 44 (444 mg) en cloroformo (8 ml), se le añadieron azida

sódica (300 mg) y ácido trifluoroacético (1 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se alcalinizó por adición de amoníaco acuoso al 10% y se extrajo después con cloroformo, y se lavó la capa orgánica con solución salina saturada. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó entonces el solvente a presión reducida, para obtener una azida. Se disolvió luego ésta en metanol (6 ml) y se le añadió paladio al 10%-carbono (80 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (presión normal). Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 1:1), para obtener una amina (327 mg) como una sustancia oleosa. Se disolvió ésta después en acetato de etilo, se le añadió una solución 4 N de HCl en acetato de etilo y se evaporó el solvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo con éter dietílico, para obtener el compuesto del Ejemplo 41 (310 mg) como un cristal incoloro.

Ejemplo 42

Clorhidrato de 6-bromo-1,2,2-trimetilindan-1-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 45 (3,8 g) en cloroformo (60 ml), se le añadieron azida sódica (1,9 g) y ácido trifluoroacético (3,4 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se alcalinizó por adición de amoníaco acuoso al 10% y se extrajo después con cloroformo, y se lavó la capa orgánica con solución salina saturada. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó entonces el solvente a presión reducida, para obtener una azida. Se disolvió luego ésta en metanol (50 ml) y se le añadió trifenilfosfina (7,8 g), seguido de calentamiento a reflujo durante 1 día.

Dado que la reacción no se había completado, se añadieron además tributilfosfina (3,0 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, y se concentró luego el líquido de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 10:1), para obtener una amina (1,2 g) como una sustancia oleosa. Además, se convirtió una porción de la misma (204 mg) en su clorhidrato por un método ordinario y se recristalizó con acetato de etilo, para obtener el compuesto del Ejemplo 42 (222 mg) como un cristal incoloro.

Ejemplo 43

Clorhidrato de 6-trifluorometil-1,2,2-trimetilindan-1-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 46 (1,6 mg) en cloruro de metileno (20 ml), se le añadieron azida sódica (0,85 g) y ácido trifluoroacético (2,5 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se alcalinizó por adición de amoníaco acuoso al 10% y se extrajo luego con cloroformo, y se lavó la capa orgánica con solución salina saturada. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó entonces el solvente a presión reducida, para obtener una azida. Se disolvió después ésta en metanol (100 ml) y se le añadió paladio al 10%-carbono (0,5 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (presión normal). Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se repartió el residuo entre ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo y se alcalinizó la capa acuosa con hidrógeno carbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el solvente a presión reducida, para obtener una amina (1,1 g) como una sustancia oleosa. Además, se convirtió ésta en su clorhidrato por un método ordinario y se cristalizó luego con un solvente mixto de n-hexano y éter dietílico, para obtener el compuesto del Ejemplo 43 (1,1 g) como un cristal incoloro.

Ejemplo 44

Clorhidrato de 6-ciano-1,2,2-trimetilindan-1-amina

A una solución de la forma libre del compuesto del Ejemplo 42 (112 mg) en N-metilpirrolidona, se le añadieron cianuro de zinc (63 mg), hidróxido de calcio (40 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (150 mg), seguido de agitación bajo calor a 110°C durante 1 día. Se enfrió el líquido de reacción y se le añadieron luego acetato de etilo y agua, seguido de agitación. Se separaron los materiales insolubles por filtración a través de Celite. Se separó el filtrado y se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 10:1), para obtener una forma de derivado ciano (78 mg) como una sustancia oleosa. Además, se convirtió ésta en su clorhidrato por un método ordinario y se cristalizó con acetato de etilo, para obtener el compuesto del Ejemplo 44 (79 mg) como un cristal incoloro.

Ejemplo 45

Clorhidrato de 1,2,2-trimetil-6-vinilindan-1-amina

5 A una solución de la forma libre del compuesto del Ejemplo 42 (0,67 g) en tolueno (7 ml), se le añadieron tributil(vinil)estaño (1,3 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,15 g) y tri(t-butil)fosfina (0,32 g), seguido de agitación bajo calor a 70°C durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, seguido de agitación durante 1 hora, y se separaron los materiales insolubles por filtración a través de Celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 8:1), para obtener una amina (349 mg) como una sustancia oleosa. Además, se convirtió una porción de la misma (157 mg) en su clorhidrato por un método ordinario y se cristalizó con n-hexano, para obtener el compuesto del Ejemplo 45 (38 mg) como un cristal incoloro.

Ejemplo 46

Clorhidrato de 1,2,2-trimetil-6-(piperidin-1-il)indan-1-amina

20 A una solución de la forma libre del compuesto del Ejemplo 42 (144 mg) en tolueno (3 ml), se le añadieron piperidina (0,07 ml), diacetato de paladio (7 mg), t-butóxido de sodio (81 mg) y tri(2-metilfenil)fosfina (18 mg), seguido de agitación bajo calor a 80°C durante 1 día. Se enfrió el líquido de reacción y se repartió entonces entre acetato de etilo y agua, y se lavó la capa orgánica con solución salina saturada. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó luego el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: cloroformo:metanol = 10:1), para obtener una amina (75 mg) como una sustancia oleosa. Además, se convirtió ésta en su diclorhidrato por un método ordinario y se cristalizó con acetato de etilo, para obtener el compuesto del Ejemplo 46 (61 mg) como un cristal incoloro.

Ejemplo 47

30 Se preparó el presente compuesto a partir del compuesto del Ejemplo 47 del mismo modo que en el Ejemplo 41.

Ejemplo 48

Clorhidrato de 7-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina

35 A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 51 (774 mg) en cloroformo (15 ml), se le añadieron azida sódica (370 mg) y ácido trifluoroacético (1,3 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se alcalinizó por adición de amoníaco acuoso al 10% y se extrajo después con cloroformo, y se lavó la capa orgánica con solución salina saturada. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó entonces el solvente a presión reducida, para obtener una azida (700 g). Se disolvió luego una porción de la misma (480 mg) en metanol (10 ml) y se le añadió paladio al 10%-carbono (50 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día bajo una atmósfera de hidrógeno (presión normal). Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida, para obtener una sustancia oleosa. Se convirtió ésta en su clorhidrato por un método ordinario y se cristalizó con acetato de etilo, para obtener el compuesto del Ejemplo 48 (55 mg) como un cristal incoloro.

Ejemplo 49

50 Se preparó el presente compuesto del mismo modo que en el Ejemplo 41.

Ejemplo 50

Se preparó el presente compuesto del mismo modo que en el Ejemplo 42.

Ejemplo 51

Clorhidrato de 7-etil-4-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina

60 A una solución de la forma libre del compuesto del Ejemplo 52 (79 mg) en metanol (20 ml), se le añadió paladio al 10%-carbono (50 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (presión normal). Se separaron los materiales insolubles por filtración a través de Celite y se evaporó entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 10:1) y se convirtió luego en su clorhidrato por un método ordinario, para obtener el

compuesto del Ejemplo 51 (53 mg) como una sustancia amorfa de color amarillo claro.

Ejemplos 52 y 53

5 Los presentes compuestos fueron preparados del mismo modo que en el Ejemplo 43.

Ejemplo 54

Se preparó el presente compuesto del mismo modo que en el Ejemplo 41.

10

Ejemplo 55

Se preparó el presente compuesto del mismo modo que en el Ejemplo 42.

15

Ejemplo 56

Se preparó el presente compuesto del mismo modo que en el Ejemplo 41.

20

Ejemplo 57

Clorhidrato de 2,2-dimetil-1-trifluorometilindan-1-amina

25

A una solución del compuesto del Ejemplo 55 (2,3 g) en cloroformo (30 ml), se le añadieron azida sódica (1,3 g) y ácido sulfúrico concentrado (1,6 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se volvió a enfriar con hielo la solución de reacción y se le añadió amoníaco acuoso al 10%, seguido de agitación y de extracción con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el solvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (20 ml) y se le añadió paladio al 10%-carbono (200 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (presión normal). Se separaron los materiales insolubles por filtración a través de Celite y se evaporó el solvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo, seguido de extracción con ácido clorhídrico 1 M. Se alcalinizó la capa acuosa con hidróxido de sodio 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el solvente a presión reducida, para obtener una amina (1,17 g). Se convirtió ésta en su clorhidrato por un método ordinario y se cristalizó después con un solvente mixto de éter dietílico y acetato de etilo, para obtener el compuesto del Ejemplo 57 (234 mg) como un cristal incoloro.

35

Ejemplo 58

Clorhidrato de 1-etil-2,2-dimetilindan-1-amina

40

A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 56 (606 mg) en cloroformo (9 ml), se le añadieron azida sódica (414 mg) y ácido trifluoroacético (1,4 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se alcalinizó por adición de amoníaco acuoso al 10% y se extrajo después con cloroformo, y se lavó la capa orgánica con solución salina saturada. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó entonces el solvente a presión reducida, para obtener una azida. Se disolvió luego ésta en metanol (9 ml) y se le añadió paladio al 10%-carbono (700 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (presión normal). Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 5:1), para obtener una amina (339 mg) como una sustancia oleosa. Además, se convirtió ésta en su clorhidrato por un método ordinario y se cristalizó después con éter diisopropílico, para obtener el compuesto del Ejemplo 58 (190 mg) como un cristal incoloro.

45

50

Ejemplo 59

Se preparó el presente compuesto del mismo modo que en el Ejemplo 58.

55

Ejemplo 60

Clorhidrato de 1-isopropil-2,2-dimetilindan-1-amina

60

A una solución de 1-isopropil-2,2-dimetilindan-1-ol (175 mg) en cloroformo (3 ml), se le añadieron azida sódica (114 mg) y ácido trifluoroacético (0,4 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Se alcalinizó por adición de amoníaco acuoso al 10% y se extrajo después con cloroformo, y se lavó la capa

orgánica con solución salina saturada. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 30:1), para obtener una azida (106 mg) como una sustancia oleosa. Se disolvió ésta luego en metanol (3 ml) y se le añadió paladio al 10%-carbono (15 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día bajo una atmósfera de hidrógeno (presión normal). Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se evaporó el solvente a presión reducida, para obtener una amina (71 mg) como una sustancia oleosa. Además, se convirtió una porción de la misma (20 mg) en su clorhidrato por un método ordinario y se cristalizó con éter diisopropílico, para obtener el compuesto del Ejemplo 60 (16 mg) como un cristal incoloro.

10 Ejemplos 61 a 63

Se preparó el presente compuesto del mismo modo que en el Ejemplo 60.

15 Ejemplo 64

Clorhidrato de trans-2-etil-1,2-dimetilindan-1-amina

Ejemplo 65

20 Clorhidrato de cis-2-etil-1,2-dimetilindan-1-amina

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo utilizando el compuesto del Ejemplo de referencia 60, y se separó el diastereómero resultante y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 20:1 a 10:1), y se convirtió la amina resultante en su clorhidrato por un método ordinario, para obtener así el compuesto del Ejemplo 64 y el compuesto del Ejemplo 65 como sustancias amorfas incoloras, respectivamente.

Ejemplo 66

30 Clorhidrato de 1'-metil-1',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,2'-inden]-1'-amina

Ejemplo 67

35 Clorhidrato de 1'-metil-1',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,2'-inden]-1'-amina

Se preparó el presente compuesto del mismo modo que en el Ejemplo 58.

Ejemplos 68 y 69

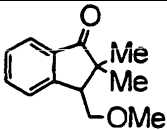
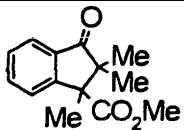
40 Los presentes compuestos fueron preparados del mismo modo que en el Ejemplo 58.

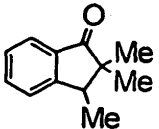
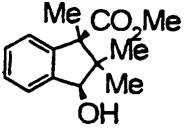
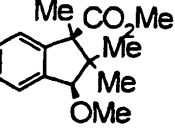
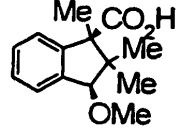
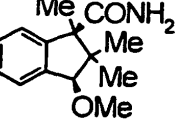
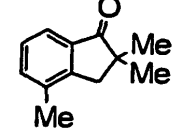

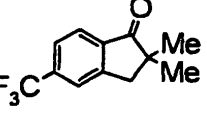
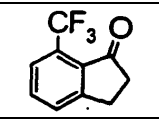
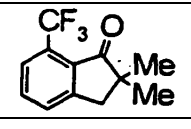
En las siguientes Tablas 2 a 14 se muestran las fórmulas estructurales y los datos fisicoquímicos de los compuestos de los anteriores Ejemplos de referencia y de los compuestos de los anteriores Ejemplos. Los compuestos mostrados en la Tabla 15 pueden ser fácilmente producidos de un modo similar a los anteriores Ejemplos o Procedimientos de producción o según modificaciones obvias para un experto en la técnica. Los símbolos que aparecen en las Tablas tienen los siguientes significados.

Rf.: Ejemplo de referencia, Ej.: Ejemplo, ESTRUCTURA: fórmula estructural, DATOS: datos, SAL: sal, Ph: fenilo, Me: metilo, Et: etilo, OMe: metoxi, tienilo: tienilo, iPr: isopropilo, vinilo: vinilo, 1-Pip: 1-piperidinilo, n-Bu: butilo normal, c-Hex: ciclohexilo, c-Pr: ciclopipilo, c-Pn: ciclopentilo, Bn: bencilo, RMN: espectro de resonancia magnética nuclear (patrón interno TMS), MS: espectrometría de masas, fumarato: ácido fumárico, sal HCl: clorhidrato, sal 2HCl: 2clorhidrato, base libre: forma libre.

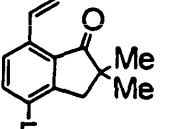
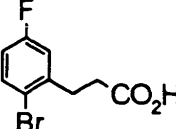
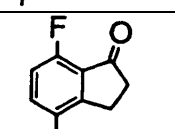

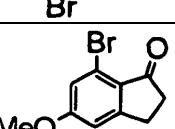
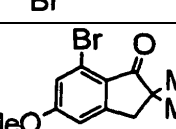
[Tabla 2]

55

Rf.	ESTRUCTURA	DATOS	Rf.	ESTRUCTURA	DATOS
1		FAB-MS (m/z); 205 [(M+1) ⁺]	2		EI-MS (m/z); 232 [M ⁺]

3		EI-MS (m/z); 174 [M ⁺]	4		EI-MS (m/z); 234 [M ⁺]
5		EI-MS (m/z); 248 [M ⁺]	6		EI-MS (m/z); 234 [M ⁺]
7		FAB-MS (m/z); 234 [(M+1) ⁺]	8		EI-MS (m/z); 174 [M ⁺]
9		EI-MS (m/z); 228 [M ⁺]	10		EI-MS (m/z); 228 [M ⁺]
11		EI-MS (m/z); 200 [M ⁺]	12		EI-MS (m/z); 228 [M ⁺]

[Tabla 3]

Rf.	ESTRUCTURA	DATOS	Rf.	ESTRUCTURA	DATOS
13		EI-MS (m/z); 204 [M ⁺]	14		FAB-MS (m/z); 245, 247 [(M-1) ⁺]
15		EI-MS (m/z); 228, 230 [M ⁺]	16		EI-MS (m/z); 256, 258 [M ⁺]
17		EI-MS (m/z); 240, 242 [M ⁺]	18		FAB-MS (m/z); 269, 271 [(M+1) ⁺]

5

[Tabla 4]

Rf.	R ¹	R ² , R ³	R ⁴ , R ⁵	R ⁶ /R ⁷ /R ⁸ /R ⁹	DATOS
19	Ph	Et, Et	H, H	H/H/H/H	EI-MS (m/z); 266 [M ⁺]
20	Ph	Me, Me	CH ₂ OMe, H	H/H/H/H	FAB-MS (m/z); 28 [(M-1) ⁺]
21	Ph	Me, Me	H, H	H/H/Me/H	EI-MS (m/z); 252 [M ⁺]
22	Ph	Me, Me	H, H	H/H/OMe/H	FAB-MS (m/z); 267 [(M-1) ⁺]
23	2-Me-Ph	Me, Me	H, H	H/H/H/H	EI-MS (m/z); 252 [M ⁺]
24	3-Me-Ph	Me, Me	H, H	H/H/H/H	RMN (CDCl ₃): 0,65 (3H, s), 1,20 (3H, s), 2,35 (3H, s) ppm.
25	4-Me-Ph	Me, Me	H, H	H/H/H/H	ESI-MS (m/z); 235 [(M-17) ⁺]

26	2-F-Ph	Me, Me	H, H	H/H/H/H	EI-MS (m/z); 256 [M ⁺]
27	3-F-Ph	Me, Me	H, H	H/H/H/H	FAB-MS (m/z); 239 [(M-17) ⁺]
28	4-F-Ph	Me, Me	H, H	H/H/H/H	EI-MS (m/z); 256 [M ⁺]
29	2-OMe-Ph	Me, Me	H, H	H/H/H/H	EI-MS (m/z); 268 [M ⁺]
30	3-OMe-Ph	Me, Me	H, H	H/H/H/H	RMN (CDCl ₃): 0,67 (3H, s), 1,20 (3H, s), 3,79 (3H, s) ppm.
31	4-OMe-Ph	Me, Me	H, H	H/H/H/H	FAB-MS (m/z); 251 [(M-17) ⁺]
32	2-tienilo	Me, Me	H, H	H/H/H/H	EI-MS (m/z); 227 [(M-17) ⁺]
33	Me	Me, Me	Me, H	H/H/H/H	EI-MS (m/z); 190 [M ⁺]
34	Me	Me, Me	Me, Me	H/H/H/H	EI-MS (m/z); 204 [M ⁺]
35	Me	Me, Me	H, H	Me/H/H/H	EI-MS (m/z); 190 [M ⁺]
36	Me	Me, Me	H, H	F/H/H/H	EI-MS (m/z); 194 [M ⁺]
37	Me	Me, Me	H, H	CF ₃ /H/H/H	EI-MS (m/z); 244 [M ⁺]

[Tabla 5]

Rf.	R ¹	R ² , R ³	R ⁴ , R ⁵	R ⁶ /R ⁷ /R ⁸ /R ⁹	DATOS
38	Me	Me, Me	H,H	H/Me/H/H	EI-MS (m/z); 190 [M ⁺]
39	Me	Me, Me	H,H	H/F/H/H	EI-MS (m/z); 194 [M ⁺]
40	Me	Me, Me	H,H	H/Cl/H/H	ESI-MS (m/z); 193 [M ⁺ -17]
41	Me	Me, Me	H,H	H/CF ₃ /H/H	EI-MS (m/z); 244 [M ⁺]
42	Me	Me, Me	H,H	H/H/Me/H	EI-MS (m/z); 290 [M ⁺]
43	Me	Me, Me	H,H	H/H/OMe/H	EI-MS (m/z); 206 [M ⁺]
44	Me	Me, Me	H,H	H/H/F/H	EI-MS (m/z); 194 [M ⁺]
45	Me	Me, Me	H,H	H/H/Br/H	EI-MS (m/z); 254, 256 [M ⁺]
46	Me	Me, Me	H,H	H/H/CF ₃ /H	EI-MS (m/z); 244 [M ⁺]
47	Me	Me, Me	H,H	H/H/H/Me	EI-MS (m/z); 190 [M ⁺]
48	Me	Me, Me	H,H	H/H/H/CF ₃	EI-MS (m/z); 244 [M ⁺]
49	Me	Me, Me	H,H	F/H/H/Br	RMN (CDCl ₃): 1,18 (3H, s), 1,43 (3H, s) ppm.
50	Me	Me, Me	H,H	F/H/H/vinilo	EI-MS (m/z); 220 [M ⁺]
51	Me	Me, Me	H,H	Br/H/H/F	EI-MS (m/z); 272, 274 [M ⁺]
52	Me	Me, Me	H,H	H/OMe/OMe/H	ESI-MS (m/z); 259 [M ⁺ +23]
53	Me	Me, Me	H,H	H/OMe/H/Br	EI-MS (m/z); 284, 286 [M ⁺]
54	Me	Me, Me	H,H	H/H/F/OMe	ESI-MS (m/z); 247 [M ⁺ +23]
55	CF ₃	Me, Me	H,H	H/H/H/H	EI-MS (m/z); 230 [M ⁺]
56	Et	Me, Me	H,H	H/H/H/H	EI-MS (m/z); 173 [M ⁺ -17]
57	Et	Me, Me	H,H	Me/H/H/H	RMN (DMDO-d ₆): 0,80 (3H, t), 0,87 (3H, s), 1,06 (3H, s) ppm.
58	c-Hex	Me, Me	H,H	H/H/H/H	FAB-MS (m/z); 245 [M ⁺ +1]
59	Bn	Me, Me	H,H	H/H/H/H	EI-MS (m/z); 235 [M ⁺ -17]
60	Me	Me, Et	H,H	H/H/Me/H	EI-MS (m/z); 204 [M ⁺]
61	Me	c-Pn	H,H	H/H/H/H	EI-MS (m/z); 202 [M ⁺]

5

[Tabla 6]

Ej.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ /R ⁷ R ⁸ /R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DATOS
1	Ph	Me Me	H H	H/H H/H	H H	[fumarato] FAB-MS (m/z); 238 [(M+1) ⁺] ¹ H RMN (DMSO-d ₆): 0,60 (3H, s), 1,10 (3H, s), 2,66 (1H, d, J=15,7 Hz), 2,81 (1H, d, J=15,7 Hz), 6,53 (2H, s), 7,12 (2H, d, J=7,33 Hz), 7,22,7,35 (7H, m).
2	Ph	Et Et	H H	H/H H/H	H H	[fumarato] FAB-MS (m/z); 266 [(M+1) ⁺]

3	Ph	Me Me	CH ₂ OMe H	H/H H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 282 [(M+1) ⁺]
4	Ph	Me Me	H CH ₂ OH	H/H H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 268 [(M+1) ⁺]
5	Ph	Me Ph	H H	H/H H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 300 [(M+1) ⁺]
6	Ph	Ph Me	H H	H/H H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 300 [(M+1) ⁺]
7	Ph	Me Me	H H	H/H Me/H	H H	[fumarato] FAB-MS(m/z); 252 [(M+1) ⁺]
8	Ph	Me Me	H H	H/H OMe/H	H H	[base libre] FAB-MS (m/z); 251 [(M-16) ⁺]

[Tabla 7]

Ej.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ /R ⁷ R ⁸ /R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DATOS
9	Ph	Me Me	H H	H/H OH/H	H H	[base libre] FAB-MS (m/z); 254 [(M+1) ⁺]
10	Ph	Me Me	H H	H/H H/H	Me H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 252 [(M+1) ⁺] ¹ H RMN (DMSO-d ₆): 0,42 (3H, s), 1,35 (3H, s), 2,28 (3H, t, J=5,07 Hz), 2,80 (1H, d, J=16,6 Hz), 3,55 (1H, d, J=16,6 Hz), 7,35-7,55 (9H, m), 9,31-9,61 (2H, ancho).
11	Ph	Me Me	H H	H/H H/H	Me Me	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 266 [(M+1) ⁺]
12	2-Me-Ph	Me Me	H H	H/H H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 252 [(M+1) ⁺]
13	3-Me-Ph	Me Me	H H	H/H H/H	H H	[fumarato] FAB-MS (m/z); 252 [(M+1) ⁺]
14	4-Me-Ph	Me Me	H H	H/H H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 252 [(M+1) ⁺]
15	2-F-Ph	Me Me	H H	H/H H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 256 [(M+1) ⁺]
16	3-F-Ph	Me Me	H H	H/H H/H	H H	[fumarato] FAB-MS (m/z); 256 [(M+1) ⁺]
17	4-F-Ph	Me Me	H H	H/H H/H	H H	[fumarato] FAB-MS (m/z); 256 [(M+1) ⁺] ¹ H RMN (CD ₃ OD): 0,76 (3H, s), 1,27 (3H, s), 2,88 (1H, d, J=16,6 Hz), 2,99 (1H, d, J=16,6 Hz), 6,68 (2H, s), 7,12-7,21 (4H, m), 7,30-7,50 (4H, m).

5

[Tabla 8]

Ej.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ /R ⁷ R ⁸ /R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DATOS
18	2-OMe-Ph	Me Me	H H	H/H H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 268 [(M+1) ⁺] ¹ H RMN (CD ₃ OD): 0,92 (3H, s), 1,34 (3H, s), 2,82 (1H, d, J=15,9 Hz), 2,87 (1H, d, J=15,9 Hz), 4,00 (3H, s), 6,34 (1H, d, J=8,05 Hz), 6,83 (1H, t, J=7,63 Hz), 7,19 (1H, d, J=7,93 Hz), 7,31-7,50 (5H, m).
19	3-OMe-Ph	Me Me	H H	H/H H/H	H H	[base libre] FAB-MS (m/z); 268 [(M+1) ⁺]
20	4-OMe-Ph	Me Me	H H	H/H H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 268 [(M+1) ⁺]
21	3-OH-Ph	Me Me	H H	H/H H/H	H H	[base libre] FAB-MS (m/z); 254 [(M+1) ⁺] ¹ H RMN (DMSO-d ₆): 0,58 (3H, s), 1,01 (3H, s), 2,62 (1H, d, J=15,1 Hz), 2,70 (1H, d, J=15,1 Hz), 6,49-6,65 (3H, m), 7,01 (1H, t, J=7,88), 7,15-7,27 (4H, m), 9,08 (1H, s).

22	2-tienilo	Me Me	H H	H/H H/H	H H	[fumarato] FAB-MS (m/z); 243 [M ⁺]
23	Me	Me Me	H H	H/H H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 176 [(M+1) ⁺] ¹ H RMN (DMSO-d ₆): 1,04 (3H, s), 1,09 (3H, s), 1,45 (3H, s), 2,74 (1H, d, J=15,9 Hz), 2,97 (1H, d, J=15,9 Hz), 7,23-7,35 (3H, m), 7,49-7,55 (1H, m), 8,27-8,46 (3H, ancho).
24	Me	Me Me	Me H	H/H H/H	H H	[sal HCl] EI-MS (m/z); 189 [M ⁺]
25	Me	Me Me	H Me	H/H H/H	H H	[sal HCl] EI-MS (m/z); 189 [M ⁺]
26	Me	Me Me	Me Me	H/H H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 204 [(M+1) ⁺]

[Tabla 9]

Ej.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ /R ⁷ R ⁸ /R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DATOS
27	Me	Me Me	OMe H	H/H H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 206 [(M+1) ⁺]
28	Me	Me Me	H H	Me/H H/H	H H	[sal HCl] EI-MS(m/z); 189 [M ⁺]
29	Me	Me Me	H H	F/H H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 194 [(M+1) ⁺] ¹ H RMN (DMSO-d ₆): 1,07 (3H, s), 1,11 (3H, s), 1,46 (3H, s), 2,78 (1H, d, J=16,0 Hz), 2,99 (1H, d, J=16,0 Hz), 7,13-7,19 (1H, m), 7,33-7,43 (2H, m), 8,56 (3H, s ancho).
30	Me	Me Me	H H	CF ₃ /H H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 244 [(M+1) ⁺]
31	Me	Me Me	H H	H/Me H/H	H H	[sal HCl] EI-MS (m/z); 189 [M ⁺] ¹ H RMN (DMSO-d ₆):1,02 (3H, s), 1,09 (3H, s), 1,43 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,67 (1H, d, J=15,9 Hz), 2,95 (1H, d, J=15,9 Hz), 7,05-7,10 (2H, m), 7,40 (1H, d, J=7,7 Hz), 8,38 (3H, s ancho).
32	Me	Me Me	H H	H/OMe H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 206 [(M+1) ⁺] ¹ H RMN (DMSO-d ₆): 1,00 (3H, s), 1,09 (3H, s), 1,41 (3H, s), 2,66 (1H, d, J=15,9 Hz), 2,98 (1H, d, J=15,9 Hz), 3,75 (3H, s), 6,80-6,86 (2H, m), 7,38-7,42 (1H, m), 8,20 (3H, ancho).
33	Me	Me Me	H H	H/F H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 194 [(M+1) ⁺] ¹ H RMN (DMSO-d ₆): 1,02 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1,43 (3H, s), 2,73 (1H, d, J=16,2 Hz), 2,99 (1H, d, J=16,2 Hz), 7,07-7,15 (2H, m), 7,55 (1H, dd, J=9,2, 5,4 Hz), 8,33 (3H, ancho).
34	Me	Me Me	H H	H/Cl H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 193 [(M-16) ⁺]

5

[Tabla 10]

Ej.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ /R ⁷ R ⁸ /R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DATOS
35	Me	Me Me	H H	H/CF ₃ H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 244 [(M+1) ⁺]
36	Me	Me Me	H H	H/H Me/H	H H	[sal HCl] EI-MS (m/z); 189 [M ⁺] ¹ H RMN (DMSO-d ₆): 1,03 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1,43 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,67 (1H, d, J=15,6 Hz), 2,92 (1H, d, J=15,6 Hz), 7,11 (1H, d ancho, J=7,7 Hz), 7,15 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,34 (1H, s ancho), 8,41 (3H, s ancho).
37	Me	Me Me	H H	H/H OH/H	H H	[sal HCl] EI-MS (m/z); 189 [M ⁺] ¹ H RMN (DMSO-d ₆): 1,02 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=15,3 Hz), 2,83 (1H,

						d, J=15,3 Hz), 6,72 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 6,87 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,04 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,24 (3H, s ancho), 9,47 (1H, s).
38	Me	Me Me	H H	H/H OMe/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 206 [(M+1) ⁺] ¹ H RMN (DMSO-d ₆): 1,04 (3H, s), 1,07 (3H, s), 1,43 (3H, s), 2,66 (1H, d, J=15,6 Hz), 2,86 (1H, d, J=15,6 Hz), 3,76 (3H, s), 6,87 (1H, dd, J=2,5, 8,2 Hz), 7,14-7,18 (2H, m), 8,37 (3H, s ancho).
39	Me	Me Me	H H	H/H OEt/H	H H	[sal HCl] EI-MS (m/z); 219 [M ⁺]
40	Me	Me Me	H H	H/H OiPr-H	H H	[sal HCl] EI-MS (m/z); 233 [M ⁺] ¹ H RMN (DMSO-d ₆): 1,04 (3H, s), 1,07 (3H, s), 1,27 (3H, d, J=6,0 Hz), 1,28 (3H, d, J=6,0 Hz), 1,42 (3H, s), 2,65 (1H, d, J=15,5 Hz), 2,84 (1H, d, J=15,5 Hz), 4,59 (1H, m), 6,83 (1H, dd, J=8,3, 2,3 Hz), 7,10 (1H, d, J=23 Hz), 7,14 (1H, d, J=8,3 Hz), 8,37 (3H, s ancho).
41	Me	Me Me	H H	H/H F/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 194 [(M+1) ⁺] ¹ H RMN (DMSO-d ₆): 1,06 (3H, s), 1,07 (3H, s), 1,45 (3H, s), 2,72 (1H, d, J=15,6 Hz), 2,97 (1H, d, J=15,6 Hz), 7,09-7,16 (1H, m), 7,29 (1H, dd, J=8,3, 5,2 Hz), 7,44 (1H, dd, J=9,2, 2,6 Hz), 8,62 (3H, s ancho).

[Tabla 11]

Ej.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ /R ⁷ R ⁸ /R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DATOS
42	Me	Me Me	H H	H/H Br/H	H H	[sal HCl] EI-MS (m/z); 253, 255 [M ⁺] ¹ H RMN (DMSO-d ₆): 1,05 (3H, s), 1,06 (3H, s), 1,44 (3H, s), 2,72 (1H, d, J=16,1 Hz), 2,91 (1H, d, J=16,1 Hz), 7,25 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,50 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,74 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,53 (3H, s ancho).
43	Me	Me Me	H H	H/H CF ₃ /H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 244 [(M+1) ⁺] ¹ H RMN (DMSO-d ₆): 1,06 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1,46 (3H, s), 2,84 (1H, d, J=16,3 Hz), 3,02 (16,3 Hz), 3,19-3,50 (1H, ancho), 7,50 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,66 (1H, d ancho, J=7,8 Hz), 7,94 (1H, s ancho), 8,20-8,56 (2H, ancho).
44	Me	Me Me	H H	H/H CN/H	H H	[sal HCl] EI-MS (m/z); 200 [M ⁺] ¹ H RMN (DMSO-d ₆): 1,04 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1,49 (3H, s), 2,85 (1H, d, J=16,7 Hz), 3,07 (1H, d, J=16,7 Hz), 7,51 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,80 (1H, dd, J=7,9, 1,5 Hz), 8,00 (1H, s ancho), 8,62 (3H, ancho).
45	Me	Me Me	H H	H/H vinilo/H	H H	[sal HCl] EI-MS (m/z); 201 [M ⁺]
46	Me	Me Me	H H	H/H 1-Pip/H	H H	[sal 2HCl] FAB-MS (m/z); 259 [(M+1) ⁺]
47	Me	Me Me	H H	H/H H/Me	H H	[sal HCl] EI-MS (m/z); 189 [M ⁺]
48	Me	Me Me	H H	H/H H/F	H H	[sal HCl] EI-MS (m/z); 193 [M ⁺] ¹ H RMN (DMSO-d ₆): 1,06 (3H, s), 1,10 (3H, s), 1,51 (3H, s), 2,79 (1H, d, J=16,2 Hz), 3,03 (1H, d, J=16,2 Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 7,38 (1H, dt, J=5,1, 7,8 Hz), 8,42 (3H, ancho).
49	Me	Me Me	H H	H/H H/CF ₃	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 244 [(M+1) ⁺]

[Tabla 12]

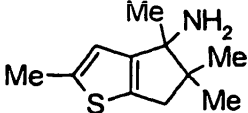
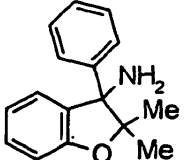
Ej.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ /R ⁷ R ⁸ /R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DATOS
50	Me	Me Me	H H	F/H H/Br	H H	[sal HCl] ESI-MS (m/z); 273 [(M+1) ⁺]
51	Me	Me Me	H H	F/H H/Et	H H	[sal HCl] EI-MS (m/z); 221 [M ⁺]
52	Me	Me Me	H H	F/H H/vinilo	H H	[sal HCl] EI-MS (m/z); 219 [M ⁺]
53	Me	Me Me	H H	Br/H H/F	H H	[sal HCl] EI-MS (m/z); 271, 273 [M ⁺]
54	Me	Me Me	H H	H/OMe OMe/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 219 [(M-16) ⁺]
55	Me	Me Me	H H	H/OMe H/Br	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 267, 269 [(M-16) ⁺]
56	Me	Me Me	H H	H/H F/OMe	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 224 [(M+1) ⁺]
57	CF ₃	Me Me	H H	H/H H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 230 [(M+1) ⁺]
58	Et	Me Me	H H	H/H H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 173 [(M-16) ⁺] ¹ H RMN (CD ₃ OD): 1,02 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,16 (3H, s), 1,23 (3H, s), 1,84-1,97 (1H, m), 1,99-2,10 (1H, m), 2,89 (2H, t, 16,7 Hz), 7,25-7,41 (4H, m).
59	Et	Me Me	H H	Me/H H/H	H H	[sal HCl] EI-MS (m/z); 203 [M ⁺]

[Tabla 13]

5

Ej.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ /R ⁷ R ⁸ /R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DATOS
60	i-Pr	Me Me	H H	H/H H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 204 [(M+1) ⁺] ¹ H RMN (CD ₃ OD): 0,90 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,10 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,10 (3H, s), 1,39 (1H, s), 2,29-2,40 (1H, m), 2,71 (1H, d, J=16,1 Hz), 3,05 (1H, d, J=16,1 Hz), 7,23-7,40 (4H, m).
61	n-Bu	Me Me	H H	H/H H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 218 [(M+1) ⁺]
62	c-Hex	Me Me	H H	H/H H/H	H H	[fumarato] FAB-MS (m/z); 244 [(M+1) ⁺]
63	Bn	Me Me	H H	H/H H/H	H H	[fumarato] FAB-MS (m/z); 252 [(M+1) ⁺]
64	Me	Me Et	H H	H/H Me/H	H H	[sal HCl] EI-MS (m/z); 203 [M ⁺]
65	Me	Et Me	H H	H/H Me/H	H H	[sal HCl] EI-MS (m/z); 203 [M ⁺]
66	Me	c-Pr	H H	H/H H/H	H H	[sal HCl] FAB-MS (m/z); 157 [(M-16) ⁺] ¹ H RMN (DMSO-d ₆): 0,56-0,63 (1H, m), 0,69-0,76 (1H, m), 0,87-0,95 (1H, m), 1,09-1,16 (1H, m), 1,39 (3H, s), 2,77 (1H, d, J=16,5 Hz), 3,31 (1H, d, J=16,5 Hz), 7,25-7,40 (3H, m), 7,56-7,61 (1H, m), 8,37 (3H, s ancho).
67	Me	c-Pn	H H	H/H H/H	H H	[sal HCl] EI-MS (m/z); 201 [M ⁺]

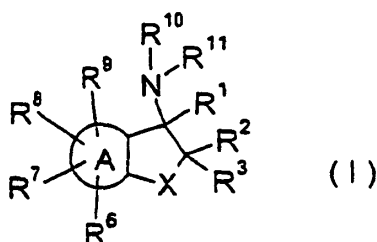
[Tabla 14]

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
68	 <p>Chemical structure of 2-amino-2,3,4-trimethyl-5-methylthiophene. It consists of a thiophene ring with a methyl group at position 5, an amino group and two methyl groups at position 2, and another methyl group at position 3.</p>	<p>[sal HCl] FAB-MS (m/z); 179 [(M-15)⁺] ¹H RMN (DMSO-d₆): 1,07 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,40 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,64 (1H, d, J=15 Hz), 2,96 (1H, d, J=15 Hz), 6,76 (1H, s), 8,35 (3H, ancho).</p>
69	 <p>Chemical structure of 2-amino-2-methyl-1-phenyl-1H-benzofuran. It features a benzofuran core with a phenyl group at position 1, an amino group and a methyl group at position 2, and another methyl group at position 3.</p>	<p>[sal HCl] FAB-MS (m/z); 239 [M⁺] ¹H RMN (DMSO-d₆): 0,85 (3H, s), 1,66 (3H, s), 6,95-7,13 (2H, m), 7,33-7,54 (7H, m), 9,37 (3H, ancho).</p>

[Tabla 15]

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal del mismo:



5

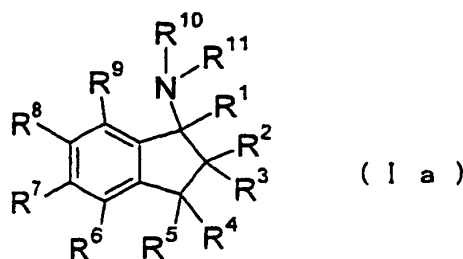
donde los símbolos de la fórmula (I) tienen los siguientes significados, respectivamente:

- 10 anillo A: un heteroanillo de 5 ó 6 miembros o un anillo de benceno;
 X: C(R⁴)(R⁵), O, S o N(R¹²);
 R¹: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, alquilen(C₁-C₆)arilo, arilo que puede estar sustituido, heteroarilo que puede estar sustituido o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halógenos;
 R² y R³: son iguales o diferentes y cada uno es alquilo C₁-C₆ o arilo;
 R⁴ y R⁵: son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -OH,
 15 -alquilen(C₁-C₆)-OH o -alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆);
 R⁶ a R⁹: son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halógenos, OH, CN, alqueno de hasta 6 átomos de carbono o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno;
 R¹⁰ y R¹¹: son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆, y
 20 R¹²: un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆,
 siempre que R² y R³ puedan ser tomados conjuntamente con el átomo de carbono adyacente para formar cicloalquilo.

25

2. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (Ia) o una sal del mismo:

[Quím. 9]



donde los símbolos de la fórmula (Ia) anterior tienen los siguientes significados, respectivamente:

- 30 R¹: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, -alquilen(C₁-C₆)-arilo, arilo que puede estar sustituido, heteroarilo que puede estar sustituido o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halógenos;
 R² y R³: son iguales o diferentes y cada uno es alquilo o arilo;
 R⁴ y R⁵: son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -OH,
 -alquilen(C₁-C₆)-OH o -alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆);
 35 R⁶ a R⁹: son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halógenos, OH, CN, alqueno de hasta 6 átomos de carbono o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, y
 R¹⁰ y R¹¹: son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆,
 40 siempre que R² y R³ puedan ser tomados conjuntamente con el átomo de carbono adyacente para formar cicloalquilo.
3. Un compuesto o una sal del mismo según la Reivindicación 2, donde R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ en la fórmula (Ia) anterior son cada uno un átomo de hidrógeno.

4. Un compuesto o una sal del mismo según la Reivindicación 3, donde R^2 y R^3 en la fórmula (Ia) anterior son iguales o diferentes entre sí y son cada uno alquilo C_1 - C_6 o cicloalquilo formado en combinación con el átomo de carbono adyacente.
- 5 5. Un compuesto o una sal del mismo según la Reivindicación 1, que es seleccionado entre 2,2-dimetil-1-fenilindan-1-amina, 1-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilindan-1-amina, 1-(2-metoxifenil)-2,2-dimetilindan-1-amina, 1-(3-metoxifenil)-2,2-dimetilindan-1-amina, 1,2,2-trimetilindan-1-amina, 1,2,2,5-tetrametilindan-1-amina, 1,2,2,6-tetrametilindan-1-amina, 4-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 5-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 7-fluoro-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 5-metoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 6-metoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 6-isopropoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina, 1-etil-2,2-dimetilindan-1-amina, 1-isopropil-2,2-dimetilindan-1-amina y 1'-metil-1',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,2'-inden]-1'-amino.
- 10
6. Un compuesto o una sal del mismo según la Reivindicación 1, que es 1,2,2,6-tetrametilindan-1-amina o una sal de la misma.
- 15
7. Un compuesto o una sal del mismo según la Reivindicación 1, que es 1,2,2-trimetilindan-1-amina o una sal de la misma.
- 20
8. Un compuesto o una sal del mismo según la Reivindicación 1, que es 6-metoxi-1,2,2-trimetilindan-1-amina o una sal de la misma.
- 25
9. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto o una sal del mismo según la Reivindicación 1 ó 2.
10. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 9, que es un antagonista de los receptores de NMDA.
11. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 9, que es un agente terapéutico para la demencia.
12. Un uso de un compuesto o una sal del mismo según la Reivindicación 1 ó 2 para la preparación de un antagonista de los receptores de NMDA o de un agente terapéutico para la demencia.
- 30
13. Un compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 para uso en un método de tratamiento de la demencia.