

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 332**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08 (2006.01)
C07C 67/343 (2006.01)
C07C 69/734 (2006.01)
C07D 209/10 (2006.01)
C07D 209/24 (2006.01)
C07D 209/12 (2006.01)
C07D 209/18 (2006.01)
C07B 37/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2004 E 04772557 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 1666440**

54 Título: **Método para producir un compuesto insaturado aromático**

30 Prioridad:

27.08.2003 JP 2003209042
14.11.2003 JP 2003384566

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.03.2014

73 Titular/es:

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED
(100.0%)
27-1, SHINKAWA 2-CHOME CHUO-KU
TOKYO 104-8260, JP

72 Inventor/es:

WANG, WEIQI y
IKEMOTO, TETSUYA

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 445 332 T3

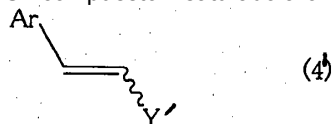
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Método para producir un compuesto insaturado aromático.

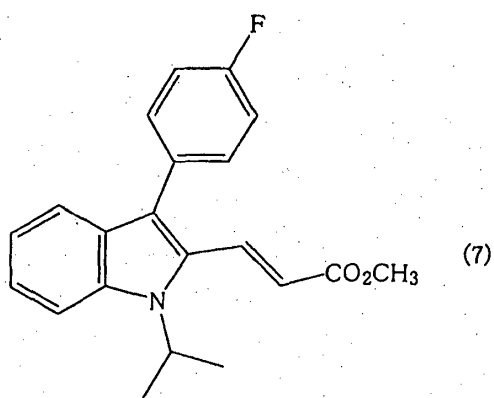
5 La presente invención se refiere a un proceso para producir un compuesto insaturado aromático.

Un compuesto insaturado aromático de fórmula (4)



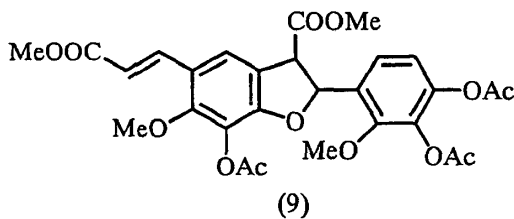
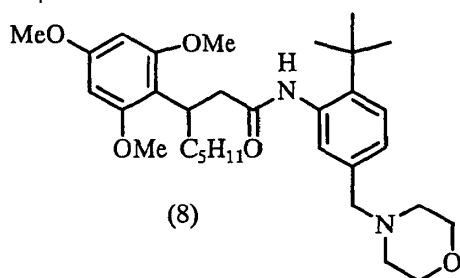
10 en donde Ar representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido, e Y representa un grupo captador de electrones (en adelante, abreviado como compuesto insaturado aromático (4'))

es útil como, por ejemplo, un intermedio sintético de agentes médicos y agrícolas o similares. Por ejemplo, se conoce un compuesto de la siguiente fórmula (7)



15 como intermedio sintético de fluvastatina útil como fármaco para la hiperlipidemia como se describe también, por ejemplo, en el documento WO 01/92223.

20 Los compuestos de las siguientes fórmulas (8) y (9) son compuestos que se desarrollan como remedio para la arterioesclerosis como se describe también en los documentos JPH09-202775-A y JPH07-206842-A, respectivamente.



25 Como procedimiento para producir semejante compuesto insaturado aromático (4), se conoce, por ejemplo, un procedimiento que hace reaccionar un haluro aromático con un ácido acrílico tal como ácido acrílico y similares en presencia de un catalizador de paladio y una base (por ejemplo, documento WO 01/92223), sin embargo, se requiere utilizar un haluro aromático que presenta una alta carga sobre el medio ambiente, como materia prima, y adicionalmente, se produce un haluro de hidrógeno como producto secundario con el progreso de la reacción. Además, puesto que se requiere que el haluro de hidrógeno anteriormente mencionado sea neutralizado con una base, ésta no es necesariamente una reacción con una elevada economía de átomos desde el punto de vista de la materia prima.

30 Por otra parte, como procedimiento con una elevada economía de átomos, existe un procedimiento que utiliza un compuesto de fórmula (1)

35 Ar-H (1)

en donde, Ar se define como antes, como materia prima y lo hace reaccionar con un compuesto de ácido acrílica. Por ejemplo, se sugieren (a) un

procedimiento en el que se utilizan un catalizador de rutenio y un catalizador de paladio y se hacen reaccionar en presencia de oxígeno (por ejemplo, J. Am. Chem. Soc., 125, 1467 (2003), J. Am. Chem. Soc., 123, 337 (2001)), (b) un procedimiento en el que se utiliza un complejo de paladio en una cantidad igual o mayor que la cantidad teórica (por ejemplo, J. Org. Chem., 46, 851 (1981), Heterocycles, 22, 1493 (1984)), y similares.

Sin embargo, el procedimiento (a) no es necesariamente ventajoso desde el punto de vista del funcionamiento y los equipamientos puesto que se utiliza oxígeno y por consiguiente se requiere que el procedimiento sea llevado a cabo en condiciones de reacción no superiores al límite de explosión. El procedimiento (b) es poco ventajoso desde el punto de vista del coste puesto que se utiliza un complejo de paladio en una cantidad igual o mayor que la cantidad teórica aunque este es un método de mayor economía de átomos desde el punto de vista de la materia prima. Además, el post tratamiento del complejo de paladio después de la reacción es engorroso, además, el rendimiento es bajo. Es decir, éste no es necesariamente un método ventajoso desde el punto de vista de la producción industrial.

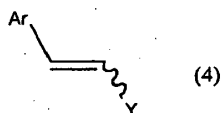
Como procedimiento para producir un compuesto que tiene un anillo de indol, se conoce un procedimiento en el que se protege un átomo de nitrógeno que forma parte de un anillo de indol con un grupo bencenosulfonilo, haciéndolo reaccionar, a continuación, con un compuesto de ácido acrílico en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, Synthesis, 236 (1984)). Este procedimiento, sin embargo, es una reacción limitada a un compuesto en el que un átomo de nitrógeno que forma parte del anillo de indol está protegido con un grupo bencenosulfonilo, y adicionalmente, se necesita el uso de una cantidad en exceso de un re-oxidante relativamente costoso tal como, por ejemplo, acetato de plata y similares para obtener el objeto pretendido con un buen rendimiento.

Compendio de la invención

En tales condiciones, los autores de la presente invención han estudiado exhaustivamente para desarrollar un procedimiento para producir un compuesto insaturado aromático (4), que es un compuesto insaturado aromático de fórmula (4') en donde el grupo captador de electrones Y' es un grupo Y que es un grupo alcóxicarbonilo que tiene de 2 a 9 átomos de carbono, un grupo ariloxicarbonilo que tiene de 7 a 13 átomos de carbono, un grupo aralquiloxicarbonilo que tiene de 8 a 14 átomos de carbono, o un grupo ciano, con una economía de átomos superior y más ventajosamente desde el punto de vista industrial.

Esto es, la presente invención proporciona lo siguiente:

<1> Un procedimiento para producir un compuesto insaturado aromático de fórmula (4)



en donde Ar representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido, e Y representa un grupo alcóxicarbonilo que tiene de 2 a 9 átomos de carbono, un grupo ariloxicarbonilo que tiene de 7 a 13 átomos de carbono, un grupo aralquiloxicarbonilo que tiene de 8 a 14 átomos de carbono, o un grupo ciano;

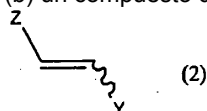
que comprende hacer reaccionar

(a) un compuesto de fórmula (1)

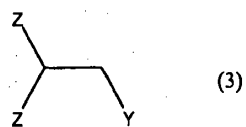


en donde Ar tiene el mismo significado definido anteriormente con

(b) un compuesto de fórmula (2)



en donde Y tiene el mismo significado definido anteriormente, y Z representa un alcóxi C₁ a C₄ alcóxi, o un compuesto de fórmula (3)



en donde Y y Z tienen los mismos significados definidos anteriormente, en presencia de (c) un ácido o un compuesto seleccionado entre oxihaluro de fósforo, haluro de fósforo, haluro de tionilo y haluro de sulfurilo.

5 <2> El procedimiento de acuerdo con el apartado <1>, en donde la reacción se lleva a cabo con la presencia simultánea de agua.

<3> El procedimiento de acuerdo con los apartados <1> o <2>, en donde (c) es haluro de hidrógeno.

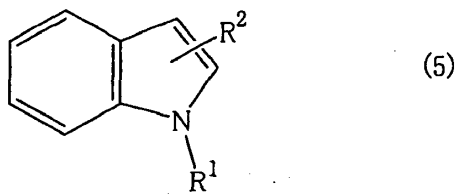
<4> El procedimiento de acuerdo con cualquiera de los apartados <1> a <3>, en donde la reacción se lleva a cabo en ácido acético.

10 <5> El procedimiento de acuerdo con cualquiera de los apartados <1> a <4>, en donde Ar en las fórmulas (1) y (4) es un grupo aromático o un grupo heteroaromático que puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁ a C₆, alcoxilo C₁ a C₄, hidroxilo, -OR^x, amino, -NHR^y, -NR^y₂, halógeno y fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos, en donde R^x representa un grupo protector de hidroxilo y R^y representa un grupo protector de amino.

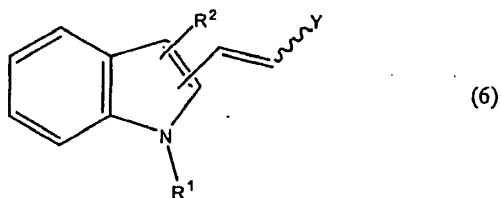
15 <6> El procedimiento de acuerdo con cualquiera de los apartados <1> a <5>, en donde Ar en las fórmulas (1) y (4) es fenilo opcionalmente sustituido.

<7> El procedimiento de acuerdo con cualquiera de los apartados <1> a <5>, en donde Ar en las fórmulas (1) y (4) es indolilo opcionalmente sustituido.

20 <8> El procedimiento de acuerdo con cualquiera de los apartados <1> a <5> o <7>, en donde el compuesto de fórmula (1) es un compuesto de fórmula (5)



25 en donde R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos, hidrógeno o alquilo y R² representa alquilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos, y el compuesto de fórmula (4) es un compuesto de fórmula (6)



30 en donde R¹, R² e Y tienen el mismo significado definido anteriormente.

En la fórmula de un compuesto de fórmula (1)



35 en adelante abreviado como compuesto (1), Ar representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido.

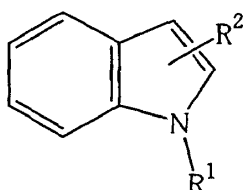
40 Los ejemplos del grupo aromático incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, tetrahidronaftilo, 9,10-dihidroantrilo, acenaftenilo y similares. Los ejemplos del grupo heteroaromático incluyen grupos aromáticos que contienen uno o varios heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y similares como uno o varios átomos constituyentes de un anillo aromático, y los ejemplos específicos de los mismos incluyen indolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, pirrolilo, furilo, tienildibenzofurilo, dibenzotienilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofurilo y similares. Se prefiere el grupo indolilo como grupo heteroaromático.

45 Tales grupos aromáticos o grupos heteroaromáticos pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes, y los ejemplos del sustituyente incluyen alquilos, normalmente, alquilos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo y similares, preferiblemente, alquilos inferiores que tienen de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxis inferiores normalmente

que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares; grupos hidroxilo; grupos hidroxilo protegidos con un grupo protector representado por $-OR^x$; aminos; aminos protegidos con un grupo protector representado por $-NHR^y$ o $-NR^y_2$; halógenos tales como flúor, cloro, bromo, yodo y similares; fenilos opcionalmente sustituidos con un halógeno tales como fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, y similares. Los ejemplos del grupo protector del grupo hidroxilo representado por R^x incluyen alcanóilos tales como acetilo y similares; alcoxilquilos tales como metoximetilo y similares; aralquilos tales como bencilo y similares; alquilenos tales como metileno, dimetilmetileno y similares, y los ejemplos de los grupos hidroxilo protegidos con semejante grupo protector representado por $-OR^x$ incluyen acetiloxi, metoximetoxi, benciloxi, metilendioxo, dimetilmetilendioxo y similares. Los ejemplos del grupo protector de amino representados por R^y incluyen los alcanóilos anteriormente mencionados; aralquilos tales como bencilo y similares; aralquioxialquilos tales como benciloximetilo y similares; dialcoxilquilos tales como dimetoximetilo y similares; sulfonilos tales como bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo y similares, y los ejemplos de los aminos protegidos con semejante grupo protector representado por $-NHR^y$ o $-NR^y_2$ incluyen acetilamino, dibencilamino, dibenciloximetilamino, dimetoximetilamino, bencenosulfonilamino, p-toluenosulfonilamino, metanosulfonilamino y similares.

En el caso de los grupos aromáticos sustituidos con semejante sustituyente, el número de tales sustituyentes no está particularmente limitado, sin embargo, son preferibles grupos aromáticos sustituidos con dos o más sustituyentes donadores de electrones, y son más preferibles los grupos aromáticos sustituidos con tres o más sustituyentes donadores de electrones, desde el punto de vista de la velocidad de la reacción. Asimismo en el caso de los grupos heteroaromáticos sustituidos con un sustituyente, el número de tales sustituyentes no está particularmente limitado, sin embargo, son preferibles los grupos heteroaromáticos sustituidos con al menos un sustituyente donador de electrones, desde el punto de vista de la velocidad de la reacción. El sustituyente donador de electrones referido en la presente memoria indica un alquilo, un alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector representado por $-OR^x$, amino, o amino protegido con un grupo protector representado por $-NHR^y$ o $-NR^y_2$, entre los sustituyentes anteriormente mencionados.

Entre tales compuestos (1), los compuestos en los que el grupo heteroaromático es un grupo indolilo son importantes puesto que son materias primas sintéticas de compuestos de indol tales como, por ejemplo, fluvastatina y similares útiles como fármaco para la hiperlipidemia (p. ej., documentos JPH02-46031-B, WO 01/92223, y similares), y los ejemplos de tales compuestos en los que el grupo heteroaromático es un grupo indolilo incluyen compuestos de fórmula (5)



(5)

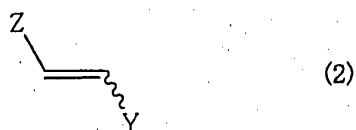
en donde, R^1 representa un fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos, o representa hidrógeno o alquilo, y R^2 representa un alquilo, o representa un fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos.

En la fórmula (5) anteriormente mencionada, el fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos incluye los mismos radicales descritos anteriormente, y los ejemplos del alquilo incluyen alquilos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-hexilo y similares.

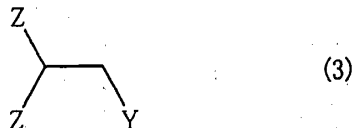
Los ejemplos de tales compuestos (1) incluyen benceno, naftaleno, dimetoxibenceno, 1,3,5-trimetoxibenceno, 1,2,3-trimetoxibenceno, 2,6-dimetoxifenol, 2-metoxianilina, 4-metoxianilina, 2-metoxiacetanilida, 4-metoxiacetanilida, 2-acetilaminofenol, 4-acetilaminofenol, catecol, resorcinol, hidroquinona, 4-terc-butilcatecol, capsaicina, 2-metil-1H-indol, 2-metil-1-metil-1H-indol, 2-metil-1-isopropil-1H-indol, 2-metil-1-fenil-1H-indol, 2-etil-1H-indol, 2-etil-1-metil-1H-indol, 2-etil-1-fenil-1H-indol, 2-fenil-1H-indol, 2-fenil-1-metil-1H-indol, 2-fenil-1-fenil-1H-indol, 3-metil-1H-indol, 3-metil-1-metil-1H-indol, 3-metil-1-isopropil-1H-indol, 3-metil-1-fenil-1H-indol, 3-etil-1H-indol, 3-etil-1-metil-1H-indol, 3-etil-1-fenil-1H-indol, 3-fenil-1H-indol, 3-fenil-1-metil-1H-indol, 3-fenil-1-fenil-1H-indol, 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol, y similares.

En cuanto a tales compuestos (1), se pueden utilizar compuestos disponibles en el mercado, y también se pueden utilizar aquellos producidos de acuerdo con los métodos conocidos. Por ejemplo, un compuesto en el que el grupo aromático es un grupo indolilo puede ser producido de acuerdo con métodos conocidos tales como, por ejemplo, Tetrahedron Letters, 26, 2155 (1985) y similares.

En un compuesto de fórmula (2)



en adelante abreviado como compuesto (2), y un compuesto de fórmula (3)



5 en adelante abreviado como compuesto (3), Y representa un grupo alcoxycarbonilo que tiene de 2 a 9 átomos de carbono, un grupo ariloxycarbonilo que tiene de 7 a 13 átomos de carbono, un grupo aralquiloxy-carbonilo que tiene de 8 a 14 átomos de carbono, o un grupo ciano; y Z representa un alcoxi C₁ a C₄.

10 Los ejemplos de los alcoxycarbonilos que tienen de 2 a 9 átomos de carbono incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, n-hexiloxycarbonilo, n-octiloxycarbonilo y similares. Los ejemplos de los ariloxycarbonilos que tienen de 7 a 13 átomos de carbono incluyen fenoxycarbonilo, y similares, y los ejemplos de los aralquiloxy-carbonilos que tienen de 8 a 14 átomos de carbono incluyen benciloxycarbonilo, y similares. Los ejemplos del alcoxi C₁ a C₄ incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, y similares.

Los ejemplos de tales compuestos (2) incluyen 3-metoxiacrilato de metilo, 3-metoxiacrilato de etilo, 3-metoxiacrilato de n-propilo, 3-metoxiacrilato de isopropilo, 3-metoxiacrilato de n-butilo, 3-metoxiacrilato de isobutilo, 3-metoxiacrilato de sec-butilo, 3-metoxiacrilato de terc-butilo, 3-metoxiacrilato de fenilo, 3-metoxiacrilato de bencilo, 3-etoxiacrilato de metilo, 3-etoxiacrilato de etilo, de 3-etoxiacrilato de n-propilo, 3-etoxiacrilato de isopropilo, 3-etoxiacrilato de n-butilo, 3-etoxiacrilato de isobutilo, 3-etoxiacrilato de sec-butilo, 3-etoxiacrilato de terc-butilo, 3-etoxiacrilato de fenilo, 3-etoxiacrilato de bencilo, 3-isopropoxiacrilato de metilo, 3-isopropoxiacrilato de etilo, 3-isopropoxiacrilato de n-propilo, 3-isopropoxiacrilato de isopropilo, 3-isopropoxiacrilato de n-butilo, 3-isopropoxiacrilato de isobutilo, 3-isopropoxiacrilato de sec-butilo, 3-isopropoxiacrilato de terc-butilo, 3-isopropoxiacrilato de fenilo, 3-isopropoxiacrilato de bencilo, 3-n-butoxiacrilato de metilo, 3-n-butoxiacrilato de etilo, 3-n-butoxiacrilato de n-propilo, 3-n-butoxiacrilato de isopropilo, 3-n-butoxiacrilato de n-butilo, 3-n-butoxiacrilato de isobutilo, 3-n-butoxiacrilato de sec-butilo, 3-n-butoxiacrilato de terc-butilo, 3-n-butoxiacrilato de fenilo, 3-n-butoxiacrilato de bencilo, 3-terc-butoxiacrilato de metilo, 3-terc-butoxiacrilato de etilo, 3-terc-butoxiacrilato de n-propilo, 3-terc-butoxiacrilato de isopropilo, 3-terc-butoxiacrilato de n-butilo, 3-n-butoxiacrilato de isobutilo, 3-terc-butoxiacrilato de sec-butilo, 3-terc-butoxiacrilato de terc-butilo, 3-terc-butoxiacrilato de fenilo, 3-terc-butoxiacrilato de bencilo, 3-metoxiacrilonitrilo, 3-etoxiacrilonitrilo, 3-isopropoxiacrilonitrilo, 3-n-butoxiacrilonitrilo, 3-terc-butoxiacrilonitrilo, y similares.

En el compuesto (2), existen un isómero trans y un isómero cis, y se puede utilizar cualquiera de ellos o se puede utilizar una mezcla de ellos en la presente invención.

Los ejemplos del compuesto (3) incluyen 3,3-dimetoxipropionato de metilo, 3,3-dimetoxipropionato de etilo, 3,3-dimetoxipropionato de n-propilo, 3,3-dimetoxipropionato de isopropilo, 3,3-dimetoxipropionato de n-butilo, 3,3-dimetoxipropionato de isobutilo, 3,3-dimetoxipropionato de sec-butilo, 3,3-dimetoxipropionato de terc-butilo, 3,3-dimetoxipropionato de fenilo, 3,3-dimetoxipropionato de bencilo, 3,3-dietoxipropionato de metilo, 3,3-dietoxipropionato de etilo, 3,3-dietoxipropionato de n-propilo, 3,3-dietoxipropionato de isopropilo, 3,3-dietoxipropionato de n-butilo, 3,3-dietoxipropionato de isobutilo, 3,3-dietoxipropionato de sec-butilo, 3,3-dietoxipropionato de terc-butilo, 3,3-dietoxipropionato de fenilo, 3,3-dietoxipropionato de bencilo, 3,3-diisopropoxipropionato de metilo, 3,3-diisopropoxipropionato de etilo, 3,3-diisopropoxipropionato de n-propilo, 3,3-diisopropoxipropionato de isopropilo, 3,3-diisopropoxipropionato de n-butilo, 3,3-diisopropoxipropionato de isobutilo, 3,3-diisopropoxipropionato de sec-butilo, 3,3-diisopropoxipropionato de terc-butilo, 3,3-diisopropoxipropionato de fenilo, 3,3-diisopropoxipropionato de bencilo, 3,3-di(n-butoxi)propionato de metilo, 3,3-di(n-butoxi)propionato de etilo, 3,3-di(n-butoxi)propionato de n-propilo, 3,3-di(n-butoxi)propionato de isopropilo, 3,3-di(n-butoxi)propionato de n-butilo, 3,3-di(n-butoxi)propionato de isobutilo, 3,3-di(n-butoxi)propionato de sec-butilo, 3,3-di(n-butoxi)propionato de terc-butilo, 3,3-di(n-butoxi)propionato de fenilo, 3,3-di(n-butoxi)propionato de bencilo, 3,3-di(terc-butoxi)propionato de metilo, 3,3-di(terc-butoxi)propionato de etilo, 3,3-di(terc-butoxi)propionato de n-propilo, 3,3-di(terc-butoxi)propionato de isopropilo, 3,3-di(terc-butoxi)propionato de n-butilo, 3,3-di(terc-butoxi)propionato de isobutilo, 3,3-di(terc-butoxi)propionato de sec-butilo, 3,3-di(terc-butoxi)propionato de terc-butilo, 3,3-di(terc-butoxi)propionato de fenilo, 3,3-di(terc-butoxi)propionato de bencilo, 3,3-dimetoxipropionitrilo, 3,3-dietoxipropionitrilo, 3,3-diisopropoxipropionitrilo, 3,3-di(n-butoxi)propionitrilo, 3,3-di(terc-butoxi)propionitrilo, y similares.

En cuanto a tales compuestos (2) y compuestos (3), se pueden utilizar compuestos disponibles en el mercado, y también se pueden utilizar aquellos producidos de acuerdo con los métodos conocidos, tales como los documentos

JPS61-45974-B, JPS58-26855-A y similares.

La cantidad utilizada del compuesto (2) o el compuesto (3) es normalmente de 1 a 5 moles, preferiblemente de 1 a 3 moles en total basándose en 1 mol del compuesto (1).

Los ejemplos del ácido incluyen ácido sulfúrico; ácido clorhídrico; haluros de hidrógeno tales como bromuro de hidrógeno y similares; ácidos perhalogenados tales como ácido perclórico; ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenesulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y similares; ácidos perfluorocarboxílicos tales como ácido trifluoroacético y similares; ácidos apróticos tales como trifluoruro de boro, cloruro de titanio, bromuro de magnesio, cloruro de cinc, bromuro de cinc, cloruro de estaño, tetracloruro de titanio y similares; resinas de intercambio iónico ácidas y similares, y son preferibles los haluros de hidrógeno. En cuanto al ácido aprótico, también se pueden utilizar complejos de ácidos apróticos tales como, por ejemplo, un complejo de trifluoruro de boro•tetrahidrofurano y similares. En el método de la presente invención, cuando el ácido que se va a utilizar es un ácido protónico, se prefieren ácidos que tienen un pKa de 2,5 o menos, y son más preferidos los ácidos que tienen un pKa de 1,5 o menos.

Un compuesto capaz de generar un ácido mineral por medio de hidrólisis (en adelante, puede ser referido como compuesto MAGH) puede ser un oxihaluro de fósforo tal como oxiclورو de fósforo, oxibromuro de fósforo y similares; haluro de fósforo tal como tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo y similares; haluro de tionilo tal como cloruro de tionilo y similares; o haluro de sulfurilo tal como cloruro de sulfurilo, y similares. Preferiblemente se utiliza un oxihaluro de fósforo.

Se puede hacer reaccionar un compuesto (1) con un compuesto (2) o un compuesto (3) en presencia de un ácido, o se puede hacer reaccionar un compuesto (1) con un compuesto (2) o un compuesto (3) en presencia de un compuesto MAGH. Alternativamente, también se puede hacer reaccionar un compuesto (1) con un compuesto (2) o un compuesto (3) en presencia de un ácido y un compuesto MAGH.

El orden de mezclado de los mismos no está particularmente limitado, y por ejemplo, se puede añadir un ácido o un compuesto MAGH a una mezcla de un compuesto (1) y un compuesto (2) o un compuesto (3), o se pueden añadir un compuesto (2) o un compuesto (3) a una mezcla de un compuesto (1) y un ácido o un compuesto MAGH.

La cantidad utilizada de un ácido o compuesto MAGH es normalmente de 0,001 moles o más, preferiblemente 0,01 moles o más en total basándose en 1 mol del compuesto (1), el límite superior de la misma no está particularmente ajustado, y en el caso de líquido en las condiciones de reacción, este se puede utilizar en una cantidad en exceso para que también actúe como disolvente, y la cantidad es prácticamente de 5 moles o menos, preferiblemente 3 moles o menos desde el punto de vista del post-tratamiento y la economía.

La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de un disolvente, y los ejemplos del disolvente incluyen disolventes a base de nitrilo tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, disolventes a base de ácido carboxílico tales como ácido fórmico, ácido acético y similares, disolventes a base de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y similares, disolventes a base de éter tales como tetrahidrofurano y similares, disolventes basados en éster tales como acetato de etilo y similares, disolventes a base de alcohol tales como metanol, etanol, isopropanol y similares, agua, y similares, que pueden ser disolventes individuales o mezclas disolventes, y son preferibles los disolventes a base de ácido carboxílico y los disolventes a base de nitrilo, y son más preferibles los disolventes a base de ácido carboxílico, y entre ellos, el ácido acético es particularmente preferible. La cantidad utilizada de tales disolventes no está particularmente limitada. Como se ha descrito anteriormente, cuando el ácido o el compuesto MAGH anteriormente mencionados son líquidos en las condiciones de reacción, semejante ácido o compuesto MAGH puede ser utilizado como disolvente.

El compuesto insaturado aromático (4) pretendido se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto (1) con un compuesto (2) o un compuesto (3) en presencia de un ácido o compuesto MAGH. El compuesto insaturado aromático (4) se puede obtener con mejor rendimiento llevando a cabo la reacción en coexistencia con agua.

La cantidad de agua utilizada cuando la reacción se lleva a cabo en coexistencia con agua es normalmente de 0,1 moles o más basándose en 1 mol del compuesto (1), y aunque su límite superior no está particularmente limitado, este es prácticamente de 50 moles o menos, preferiblemente 10 mol o menos.

La temperatura de reacción es normalmente de -20 a 80°C.

Una vez completada la reacción, se puede extraer el compuesto insaturado aromático (4) pretendido, por ejemplo, mediante tratamiento de filtración, después de mezclar el líquido de reacción con agua. En cierto caso, el compuesto insaturado aromático (4) precipita en forma de cristales en el líquido de reacción. En tal caso, el compuesto insaturado aromático (4), puede ser extraído directamente por medio de un tratamiento de filtración del líquido de reacción, o por medio de un tratamiento de filtración después de mezclar el líquido de reacción y agua.

Alternativamente, el compuesto (4) también se puede extraer, por ejemplo, añadiendo agua y un disolvente orgánico insoluble en agua tal como tolueno, acetato de etilo, metil-t-butiléter, metilisobutilcetona y similares al líquido de reacción, extrayendo la mezcla, y concentrando la capa orgánica resultante. El compuesto insaturado aromático (4) obtenido se puede purificar adicionalmente mediante métodos de purificación convencionales tales como, por ejemplo, recristalización, cromatografía en columna y similares.

Los ejemplos del compuesto insaturado aromático (4) obtenido de este modo incluyen 3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilato de metilo, 3-(2,3,4-trimetoxifenil)acrilato de metilo, 3-(3-hidroxi-2,4-dimetoxifenil)acrilato de metilo, 3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de metilo, 3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilato de etilo, 3-(2,3,4-trimetoxifenil)acrilato de etilo, 3-(3-hidroxi-2,4-dimetoxifenil)acrilato de etilo, 3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de etilo, 3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilato de n-propilo, 3-(2,3,4-trimetoxifenil)acrilato de n-propilo, 3-(3-hidroxi-2,4-dimetoxifenil)acrilato de n-propilo, 3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de n-propilo, 3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilato de isopropilo, 3-(2,3,4-trimetoxifenil)acrilato de isopropilo, 3-(3-hidroxi-2,4-dimetoxifenil)acrilato de isopropilo, 3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de isopropilo, 3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilato de n-butilo, 3-(2,3,4-trimetoxifenil)acrilato de n-butilo, 3-(3-hidroxi-2,4-dimetoxifenil)acrilato de n-butilo, 3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de n-butilo, 3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilato de isobutilo, 3-(2,3,4-trimetoxifenil)acrilato de isobutilo, 3-(3-hidroxi-2,4-dimetoxifenil)acrilato de isobutilo, 3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de isobutilo, 3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilato de fenilo, 3-(2,3,4-trimetoxifenil)acrilato de fenilo, 3-(3-hidroxi-2,4-dimetoxifenil)acrilato de fenilo, 3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de fenilo, 3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilato de bencilo, 3-(2,3,4-trimetoxifenil)acrilato de bencilo, 3-(3-hidroxi-2,4-dimetoxifenil)acrilato de bencilo, 3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato de bencilo, 3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilonitrilo, 3-(2,3,4-trimetoxifenil)acrilonitrilo, 3-(3-hidroxi-2,4-dimetoxifenil)acrilonitrilo, 3-(3,4-dihidroxifenil)acrilonitrilo, 3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilato de metilo, 3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilato de etilo, 3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilato de n-propilo, 3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilato de isopropilo, 3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilato de n-butilo, 3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilato de isobutilo, 3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilato de terc-butilo, 3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilato de fenilo, 3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilato de bencilo, 3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilato, 3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilonitrilo, 3-(1-metil-2-fenil-1H-indol-3-il)acrilato de metilo, 3-(1-metil-2-fenil-1H-indol-3-il)acrilato de etilo, 3-(1-metil-2-fenil-1H-indol-3-il)acrilato de n-propilo, 3-(1-metil-2-fenil-1H-indol-3-il)acrilato de isopropilo, 3-(1-metil-2-fenil-1H-indol-3-il)acrilato de n-butilo, 3-(1-metil-2-fenil-1H-indol-3-il)acrilato de isobutilo, 3-(1-metil-2-fenil-1H-indol-3-il)acrilato de terc-butilo, 3-(1-metil-2-fenil-1H-indol-3-il)acrilato de fenilo, 3-(1-metil-2-fenil-1H-indol-3-il)acrilato de bencilo, 3-(1-metil-2-fenil-1H-indol-3-il)acrilato, 3-(1-metil-2-fenil-1H-indol-3-il)acrilonitrilo, y similares.

En esta reacción, tanto cuando se utiliza un isómero trans como cuando se utiliza un isómero cis como compuesto (2), se obtienen normalmente un isómero trans de un compuesto insaturado aromático (4) o una mezcla de isómeros trans-cis de un compuesto insaturado aromático (4) que contiene principalmente isómero trans.

De tales compuestos insaturados aromáticos (4), los compuestos que tienen un grupo 3-(4-fluorofenil)indolilo en su molécula representado, por ejemplo, por la siguiente fórmula (7) y similares se pueden convertir en fluvastatina útil como fármaco para la hiperlipidemia de acuerdo, por ejemplo, con un método del documento WO 01/92223.

La presente invención se ilustrará adicionalmente con detalle en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Se mezclaron 1,01 g de 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol, 0,92 g de 3,3-dimetoxipropionato de metilo, 0,72 mL de ácido acético acuoso al 90% en peso (que contenía 4 mmoles de agua) y 6 mL de ácido acético glacial, a continuación, se añadieron 0,33 g de oxiclورو de fósforo gota a gota a la mezcla a una temperatura interna de 25°C, la mezcla añadida se agitó durante 9 horas a la misma temperatura para causar la reacción. Una vez completada la reacción, se añadieron 16 mL de agua gota a gota al líquido de reacción, y los cristales precipitados se filtraron. Los cristales se lavaron con metanol acuoso al 20% en vol, a continuación, se secaron para obtener 1,25 g de trans-3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilato de metilo (sólido de color amarillo). Rendimiento: 93%.
 RMN H^1 (d/ppm, $CDCl_3$, 400 MHz)
 1,70 (6H, d, J=7 Hz), 3,76 (3H, s), 4,95 (1H, m), 5,96 (1H, d, J=16 Hz), 7,50 (1H, d, J=8 Hz), 7,57 (1H, d, J=8 Hz), 7,08 a 7,40 (6H, m), 7,82 (1H, d, J=16 Hz)

Ejemplo 2

Se mezclaron 1,04 g de 1-metil-2-fenil-1H-indol, 0,64 g de trans-3-metoxiacrilato de metilo, 94,5 mg de agua y 6 mL de ácido acético glacial, se añadieron 124 mg de oxiclورو de fósforo a la mezcla a una temperatura interna de 25°C, la mezcla añadida se agitó durante 7 horas a la misma temperatura para causar la reacción. Una vez completada la reacción, se añadieron 30 mL de agua gota a gota al líquido de reacción, se añadieron 50 mL de acetato de etilo y se llevó a cabo el tratamiento de extracción, y la capa orgánica resultante se sometió a tratamiento de concentración. El residuo concentrado resultante se purificó mediante cromatografía instantánea, para obtener 1,11 g de trans-3-(1-metil-2-fenil-1H-indol-3-il)acrilato de metilo (sólido de color amarillo). Rendimiento: 76%.

RMN H^1 (d/ppm, $CDCl_3$, 400 MHz)

3,64 (3H, s), 3,74 (3H, s), 6,46 (1H, d, J=16 Hz), 7,29 a 7,55 (9H, m), 7,72 (1H, d, J=16 Hz)

Ejemplo 3

5 Se mezclaron 1,68 g de 1,3,5-trimetoxibenceno, 2,32 g de trans-3-metoxiacrilato de metilo, 0,18 g de agua y 6 mL de ácido acético glacial, se añadieron 164 mg de oxocloruro de fósforo a la mezcla a una temperatura interna de 25°C, la mezcla añadida se agitó durante 3 horas a la misma temperatura para causar la reacción. Una vez completada la reacción, se añadieron 36 mL de agua gota a gota al líquido de reacción, y los cristales precipitados se filtraron. Los
10 cristales se lavaron con 20% en vol de metanol acuoso, a continuación, se secaron para obtener 2,28 g de trans-3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilato de metilo (sólido de color blanco). Rendimiento: 91%.

RMN H^1 (d/ppm, $CDCl_3$, 400 MHz)

3,79 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,87 (6H, s), 6,12 (2H, s), 6,76 (1H, d, J=16 Hz), 8,08 (1H, d, J=16 Hz)

Ejemplo 4

15 Se mezclaron 1,7 g de 1,3,5-trimetoxibenceno, 1,68 g de 3,3-dimetoxipropionato de metilo y 12 mL de ácido acético glacial, se añadieron 313 mg de ácido clorhídrico al 35% en peso a la mezcla a una temperatura interna de 25°C, la mezcla añadida se agitó durante 1 hora a la misma temperatura para causar la reacción. Una vez completada la reacción, se añadieron 36 mL de agua gota a gota al líquido de reacción, y los cristales precipitados se filtraron. Los
20 cristales se lavaron con 20% en vol de metanol acuoso, a continuación, se secaron para obtener 2,46 g de trans-3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilato de metilo (sólido de color blanco). Rendimiento: 98%.

Ejemplo 5

25 Se mezclaron 1,68 g de 1,2,3-trimetoxibenceno, 1,34 g de trans-3-metoxiacrilato metilo y 6 mL de ácido acético glacial, se añadieron a la mezcla 313 mg de ácido clorhídrico al 35% en peso a una temperatura interna de 25°C, la mezcla añadida se agitó durante 16 horas a la misma temperatura para causar la reacción. Una vez completada la reacción, se añadieron 30 mL de agua y 50 mL de acetato de etilo al líquido de reacción, y se llevó a cabo el
30 tratamiento de extracción. La capa orgánica resultante se lavó con agua, a continuación, se concentró, y el residuo concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (líquido de desarrollo: n-heptano/acetato de etilo = 6/1 a 5/1), para obtener 0,63 g de trans-3-(2,3,4-trimetoxifenil)acrilato de metilo (sólido de color blanco). Se recuperaron 0,92 g de la materia prima 1,2,3-trimetoxibenceno. El rendimiento de 3-(2,3,4-trimetoxifenil)acrilato de metilo basado en el 1,2,3-trimetoxibenceno convertido fue del 55%.

35 RMN H^1 (d/ppm, $CDCl_3$, 400 MHz)

3,80 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,42 (1H, d, J=16 Hz), 6,69 (1H, d, J=9 Hz), 7,26 (1H, d, J=9 Hz), 7,88 (1H, d, J=16 Hz)

Ejemplo 6

40 La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 excepto que se utilizaron 1,54 g de 2,6-dimetoxifenol en lugar de 1,68 g de 1,2,3-trimetoxibenceno, para obtener 0,76 g de trans-3-(3-hidroxi-2,4-dimetoxifenil)acrilato de metilo (sólido de color blanco). Rendimiento: 32%.

RMN H^1 (d/ppm, $CDCl_3$, 400 MHz)

45 3,80 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,58 (1H, s), 6,45 (1H, d, J=16 Hz), 6,67 (1H, d, J=9 Hz), 7,07 (1H, d, J=9 Hz), 7,87 (1H, d, J=16 Hz)

Ejemplo 7

50 A una solución preparada disolviendo 0,63 g de 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol en 3 mL de diclorometano se añadieron gota a gota 0,77 g de oxocloruro de fósforo a una temperatura interna de 0 a 10°C, a continuación, se añadieron 0,92 g de trans-3-metoxiacrilonitrilo gota a gota. Después, la mezcla se agitó durante la noche a la temperatura ambiente para causar la reacción, adicionalmente, la mezcla se hizo reaccionar durante 6 horas a la temperatura de reflujo. Una vez completada la reacción, se añadió el líquido de reacción a 100 mL de hidrogenocarbonato de sodio acuoso al 5% en peso, y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas resultantes se combinaron y se lavaron con agua, a continuación, se secaron con sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio se separó por filtración, y el producto filtrado resultante se concentró para obtener
55 un residuo concentrado que contenía 3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilonitrilo (mezcla de isómeros trans-cis que contenía principalmente isómero trans). El residuo concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (líquido de desarrollo: n-heptano/acetato de etilo: 10/1 a 5/1) para obtener
60 0,34 g de trans-3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilonitrilo (sólido de color amarillo). Rendimiento: 45%

RMN H^1 (d/ppm, $CDCl_3$, 400 MHz)

1,70 (6H, d, J=7 Hz), 4,85 (1H, m), 5,35 (1H, d, J=16 Hz), 7,09 a 7,46 (7H, m), 7,55 (1H, d, J=8 Hz), 7,48 (1H, d, J=16 Hz)

Ejemplo 8

Se mezclaron 0,62 g de 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol, 0,57 g de trans-3-metoxiacrilato de metilo, 46 mg de agua y 6,4 mL de ácido acético glacial, a continuación, se añadieron 66 mg de oxiclورو de fósforo gota a gota a la mezcla a una temperatura interna de 25°C, la mezcla añadida se agitó durante 21 horas a la misma temperatura para causar la reacción. Una vez completada la reacción, se llevó a cabo el mismo post-tratamiento que en el Ejemplo 1 para obtener 0,65 g de trans-3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilato de metilo (sólido de color amarillo). Rendimiento: 79%.

Ejemplo 9

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 8 excepto que la cantidad de oxiclورو de fósforo fue de 164 mg y el tiempo de reacción fue de 9 horas, para obtener 0,79 g de trans-3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilato de metilo (sólido de color amarillo). Rendimiento: 96%.

Ejemplos 10 a 13

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 8 excepto que se utilizaron los ácidos mostrados en la Tabla 1 en lugar de oxiclورو de fósforo, la cantidad de ácido acético glacial fue de 6 mL y se utilizaron las condiciones mostradas en la Tabla 1, para obtener trans-3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilato de metilo (sólido de color amarillo). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Ácido (mg)	Agua	Tiempo de reacción	Rendimiento
10	Ácido sulfúrico al 99% en peso (156)	46 mg	15 Hr	59%
11	Ácido clorhídrico al 35% en peso (166)	108 mg (agua en ácido clorhídrico)	15 Hr	94%
12	Ácido p-toluenesulfónico monohidratado (302)	56 mg (que contenía 10 mg de agua cristalina)	15 Hr	74%
13	Ácido bromhídrico acuso al 47% en peso (274)	145 mg agua en ácido bromhídrico acuoso	5 Hr	90%

Ejemplo 14

Se mezclaron 0,31 g de 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol, 0,28 g de trans-3-metoxiacrilato de metilo, 36 mg de agua y 6 mL de acetonitrilo, a continuación, se añadieron 164 mg de oxiclورو de fósforo gota a gota a la mezcla a una temperatura interna de 25°C, la mezcla añadida se agitó durante 22 horas a la misma temperatura para causar la reacción. Una vez completada la reacción, se llevó a cabo el mismo post-tratamiento que en el Ejemplo 1 para obtener 0,21 g de trans-3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilato de metilo (sólido de color amarillo). Rendimiento: 51%.

Ejemplo 15

Se mezclaron 2,53 g de 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol, 2,32 g de trans-3-metoxiacrilato de metilo, 0,3 g de agua y 15 mL de acetonitrilo, a continuación, se añadieron 2,51 g de oxiclورو de fósforo gota a gota a la mezcla a una temperatura interna de 25°C, la mezcla añadida se agitó durante 19 horas a la misma temperatura para causar la reacción. Una vez completada la reacción, se llevó a cabo el mismo post-tratamiento que en el Ejemplo 1 para obtener 2,17 g de trans-3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilato de metilo (sólido de color amarillo). Rendimiento: 65%.

Ejemplos 16 a 18

5 La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 14 excepto que el uso de oxiclورو de fósforo y agua fue el mostrado en la Tabla 2 y el tiempo de reacción fue de 18 horas, para obtener trans-3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il] acrilato de metilo (sólido de color amarillo). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	Cantidad utilizada de oxiclورو de fósforo (mg)	Cantidad utilizada de agua (mg)	Rendimiento
16	242	44	56%
17	398	44	75%
18	348	0	32%

10

Ejemplos 19 a 20

15 La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 14 excepto que se utilizaron los ácidos mostrados en la Tabla 3 en lugar de oxiclورو de fósforo y el tiempo de reacción fue de 19 horas, para obtener trans-3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilato de metilo (sólido de color amarillo). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo	Ácido (mg)	Rendimiento
19	Complejo de trifluoruro de boro·tetrahidrofurano (348)	27%
20	Ácido sulfúrico al 99% en peso (119)	39%

20

Ejemplo 21

25 Se mezclaron 1,27 g de 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol, 1,16 g de trans-3-metoxiacrilato de metilo y 12 mL de ácido acético glacial, a continuación, se añadieron 797 mg de solución de bromuro de hidrógeno/ácido acético al 30% en peso gota a gota a la mezcla a una temperatura interna de 25°C, la mezcla se agitó durante 5 horas a la misma temperatura para causar la reacción. Una vez completada la reacción, se llevó a cabo el mismo post-tratamiento que en el Ejemplo 1 para obtener 0,15 g de trans-3-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]acrilato de metilo (sólido de color amarillo). Rendimiento: 8%.

30

Ejemplo de Referencia 1

35 Se mezclaron 1,27 g de 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol, 1,32 g de 1,1-dimetoxi-3-butanona y 6 mL de ácido fórmico, a continuación, se añadieron 0,78 g de solución de bromuro de hidrógeno/ácido acético al 30% en peso a la mezcla a la temperatura ambiente, la mezcla añadida se agitó durante 19 horas a la misma temperatura para causar la reacción. Una vez completada la reacción, se añadieron 50 mL de acetato de etilo y 20 mL de agua y se llevó a cabo el tratamiento de extracción, las capas orgánicas resultantes se lavaron con agua, a continuación, se secaron con sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio se filtró, a continuación, el producto filtrado resultante se concentró, para obtener un residuo concentrado que contenía trans-4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3-buten-2-ona. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (líquido de desarrollo: n-heptano/acetato de etilo: 4/1) para obtener 0,72 g de trans-4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3-buten-2-ona (sólido de color amarillo). Rendimiento: 52%. Se recuperaron 0,18 g de la materia prima 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol.

40

RMN ¹H (d/ppm, CDCl₃, 400 MHz)

1,71 (6H, d, J=7 Hz), 2,23 (3H, s), 4,94 (1H, m), 6,29 (1H, d, J=16 Hz), 7,09 a 7,40 (6H, m), 7,49 (1H, J=8 Hz), 7,51

(1H, J=8 Hz), 7,66 (1H, d, J=16 Hz)

Ejemplo de Referencia 2

5 Se mezclaron 1,27 g de 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol, 1,32 g de 1,1-dimetoxi-3-butanona y 6 mL de ácido acético, a continuación, se añadieron 260 mg de ácido clorhídrico al 35% en peso a la mezcla a la temperatura ambiente, la mezcla añadida se agitó durante 18 horas a la misma temperatura para causar la reacción. Una vez completada la reacción, se tomaron como muestra dos gotas del líquido de reacción. El líquido tomado como muestra se concentró a presión reducida, y el residuo resultante de la concentración se disolvió en cloroformo-d, y
10 se midió el espectro de RMN H¹ para descubrir que el residuo concentrado anteriormente mencionado contenía trans-4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3-buten-2-ona y la materia prima, 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol y la proporción de contenido de los mismos (trans-4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3-buten-2-ona/3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol (calculada a partir del valor integral del RMN)) era de 1/2,7.

15 Ejemplo de Referencia 3

Se mezclaron 2,07 g de 1-metil-2-fenil-1H-indol, 1,32 g de 1,1-dimetoxi-3-butanona y 12 mL de ácido acético, a continuación, se añadieron a la mezcla 313 mg de ácido clorhídrico acuoso al 35% en peso a la temperatura ambiente, la mezcla añadida se agitó durante aproximadamente 14 horas a la misma temperatura para causar la
20 reacción. En un momento aproximadamente 10 minutos después del inicio de la agitación y la reacción, precipitó un sólido de color azul que dificultó la agitación. Por lo tanto, se añadieron 8 mL de ácido acético. Una vez completada la reacción, se añadieron gota a gota 60 mL de agua, y los cristales precipitados se filtraron. Los cristales se lavaron con metanol/agua 10% en vol, a continuación, se secaron para obtener 2,44 g de trans-4-[1-metil-2-fenil-1H-indol-3-il]-3-buten-2-ona (sólido de color verde). Rendimiento: 89%.

25 RMN H¹ (d/ppm, CDCl₃, 400 MHz)

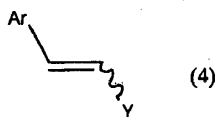
2,24 (3H, s), 3,65 (3H, s), 6,83 (1H, d, J=16 Hz), 7,30 a 7,43 (5H, m), 7,52 a 7,59 (4H, m), 8,02 (1H, J=8 Hz)

El método de la presente invención es un método con una economía de átomos superior capaz de producir un compuesto insaturado aromático del cual se pueden obtener agentes químicos médicos y agrícolas y similares sin
30 utilizar un haluro aromático que manifieste una carga elevada para el medio ambiente como materia prima y producir como producto secundario un haluro de hidrógeno que necesite neutralización. Adicionalmente, el método de la presente invención es más ventajoso también desde el punto de vista industrial puesto que no se utiliza un metal de transición que es costoso y requiere un post-tratamiento complicado.

35

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un compuesto insaturado aromático de fórmula (4)



5 en donde Ar representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido, e Y representa un grupo alcóxicarbonilo que tiene de 2 a 9 átomos de carbono, un grupo ariloxycarbonilo que tiene de 7 a 13 átomos de carbono, un grupo aralquiloxicarbonilo que tiene de 8 a 14 átomos de carbono, o un grupo ciano;

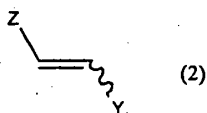
que comprende hacer reaccionar

10 (a) un compuesto de fórmula (1)

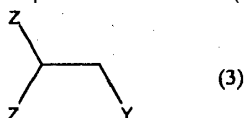


15 en donde Ar tiene el mismo significado definido anteriormente con

(b) un compuesto de fórmula (2)



en donde Y tiene el mismo significado definido anteriormente, y Z representa un alcoxi C₁ a C₄, o un compuesto de fórmula (3)



20 en donde Y y Z tienen el mismo significado definido anteriormente, en presencia de (c) un ácido o un compuesto seleccionado entre oxihaluro de fósforo, haluro de fósforo, haluro de tionilo y haluro de sulfurilo.

25 2. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la reacción se lleva a cabo con la presencia simultánea de agua.

3. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde (c) es haluro de hidrógeno.

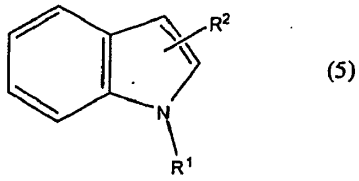
30 4. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la reacción se lleva a cabo en ácido acético.

35 5. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde Ar en las fórmulas (1) y (4) es un grupo aromático o a grupo heteroaromático que puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alcóxilo C₁ a C₄, a hidroxilo, -OR^x, un amino, -nor^y, -NR^y₂, halógeno y fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos, en donde R^x representa un grupo protector de hidroxilo y R^y representa un grupo protector de amino.

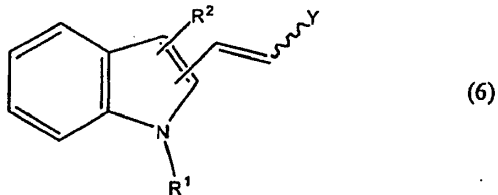
40 6. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde Ar en las fórmulas (1) y (4) es un fenilo opcionalmente sustituido.

7. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde Ar en las fórmulas (1) y (4) es un indolilo opcionalmente sustituido.

45 8. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (1) es un compuesto de fórmula (5)



5 en donde R^1 representa un fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos, un hidrógeno o un alquilo y R^2 representa un alquilo o un fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos, y el compuesto de fórmula (4) es un compuesto de fórmula (6)



en donde R^1 , R^2 e Y tienen el mismo significado definido anteriormente.

10