

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 616**

51 Int. Cl.:

C07D 307/79	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
C07D 307/80	(2006.01)	C07D 493/10	(2006.01)
C07D 307/81	(2006.01)	A61K 31/496	(2006.01)
C07D 405/04	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61K 31/551	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 407/04	(2006.01)		
C07D 407/12	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2010 E 10710111 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2406243**

54 Título: **Derivados de benzofurano**

30 Prioridad:

10.03.2009 JP 2009056719

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

22.08.2014

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**TSUKAMOTO, TETSUYA;
WAKABAYASHI, TAKESHI y
OHRA, TAIICHI**

74 Agente/Representante:

BLANCO JIMÉNEZ, Araceli

ES 2 487 616 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

Derivados de benzofurano

CAMPO TÉCNICO

5 [0001] La presente invención se refiere a los derivados de benzofurano y a un agente farmacéutico que los contiene. Más específicamente, la presente invención se refiere al compuesto que tiene excelentes actividades farmacológicas tales como una actividad de mejora de la actividad del factor neurotrófico, una actividad de mejora del metabolismo de la glucosa, una actividad de inhibición de la muerte celular neuronal, una actividad estimulante de la neurogénesis, una actividad estimulante de la regeneración neuronal, una actividad de mejora del metabolismo de la glucosa, una actividad de inhibición de la proteína beta (β) amiloide, una actividad de inhibición de la proteína tau y tau fosforilada, una actividad de mejora de la función cognitiva y similares, que es eficaz como agente profiláctico y terapéutico para enfermedades del sistema nervioso central y similares.

ESTADO DE LA TÉCNICA

15 [0002] Los trastornos neurodegenerativos son trastornos progresivos que provocan daños destructivos como la muerte de las células nerviosas. Como enfermedades neurodegenerativas principales se han conocido los trastornos del sistema nervioso central como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Huntington y similares, y neuropatías periféricas representadas por la neuropatía diabética. Muchos de ellos están relacionados con el envejecimiento y, de hecho, la aparición aumenta con el envejecimiento, aunque también hay algunos casos en los que el inicio comienza incluso a una edad mediana e incluso a una edad más joven.

20 [0003] Como resultado de los estudios sobre la estructura y la función del cerebro, se han ido elucidando los roles de los neurotransmisores y los factores neurotróficos, etc., aunque aún se desconocen muchas partes de las causas de la enfermedad neurodegenerativa. Para la enfermedad de Parkinson, se ha esclarecido su relación con un neurotransmisor específico, a saber, la dopamina, por lo que se utiliza el L-DOPA que es el precursor de la dopamina como fármaco para reducir los síntomas nerviosos y para recuperar la función. Sin embargo, el L-DOPA no suprime el progreso de la neurodegeneración, y el efecto del L-DOPA se pierde gradualmente a medida que avanza la condición de la enfermedad, a saber, la degeneración y pérdida de las neuronas dopaminérgicas. Asimismo, la enfermedad de Alzheimer es un trastorno que es causado por la degeneración y pérdida de una variedad de células nerviosas como las neuronas acetilcolinérgicas, neuronas monoaminérgicas, y similares, y provoca el depósito de la placa senil o el cambio en neurofibrillas. En cuanto a los fármacos para tratarla, se han comercializado inhibidores de la colinesterasa o memantina, que es un antagonista de NMDA. Sin embargo, al igual que el L-DOPA para la enfermedad de Parkinson, siguen siendo un tratamiento sintomático para mejorar los síntomas nerviosos temporalmente. En este sentido, no se ha informado de fármacos que puedan proteger a las neuronas de la toxicidad de los factores que causan la muerte celular, incluyendo la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson, y puedan inhibir el progreso de enfermedades neurodegenerativas.

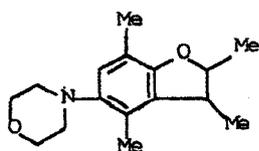
35 [0004] Además, se considera que la muerte celular en enfermedades neurodegenerativas es causada por la toxicidad de los factores que son intrínsecos a las enfermedades respectivas y, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, la β amiloide endógena se considera un factor que causa la muerte celular. La β amiloide es una proteína que constituye la placa senil, que es una característica neuropatológica que se observa en el cerebro de un paciente que padezca la enfermedad de Alzheimer, y se compone de 40 a 43 aminoácidos. Se ha descubierto que la adición de esta β amiloide a un sistema de cultivo primario de células nerviosas del hipocampo provoca la muerte de las células nerviosas [véase Documento no de patente n° 1] y, también, se ha demostrado que la coagulación de la β amiloide es indispensable para la expresión de su toxicidad y similar [véanse los Documentos no de patente n° 2 y 3]. Para el mecanismo de expresión de la toxicidad de la β amiloide, se ha creído que 1) la β amiloide forma un canal de ion para permitir una afluencia de iones de calcio, 2) la β amiloide acelera la generación de radicales libres, 3) la β amiloide activa la proteína tau quinasa I (TPK-I)/glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK-3 β) y promueve la fosforilación de tau, 4) la β amiloide activa la microglía, desde la cual se secreta la neurotoxina, y similares. Recientemente, se ha elucidado que los factores neurotróficos tales como IGF-1 (factor de crecimiento insulínico), NGF (factor de crecimiento nervioso), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), GDNF (factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales) y similares inhiben la apoptosis de las células nerviosas causada por la β amiloide y la muerte celular (apoptosis) es causada por la disfunción de la cascada de señales del factor nutricional [véase, el Documento no de patente n° 4]. Con respecto a ellos, se ha informado que la señal del IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1) fosforila la Akt, también conocida como proteína quinasa B (PKB), a través de la fosfatidilinositol-3'-quinasa (PI3 quinasa: PI3K), y la Akt activada fosforila un sustrato como Bad o glucógeno sintasa quinasa 3b (GSK-3 β) y similares para inhibir la muerte celular neuronal. Como un mecanismo para ello, se hace evidente que la inhibición de GSK-3 β basado en la activación de la PI-3 quinasa está implicada [véanse los Documentos no de patente n° 5 a 7]. Cuando la β amiloide inhibe a la PI-3-quinasa y la TPK-I/GSK-3 β se activa, se

inhibe la piruvato deshidrogenasa (PDH), lo que afecta al sistema de reacción sintética de la acetilcolina para reducir el contenido de acetilcolina. Esto concuerda con la observación de que el contenido de acetilcolina desciende en el cerebro de un paciente que padezca la enfermedad de Alzheimer. Por el contrario, se espera que la activación de la PI-3 quinasa pueda lograr no sólo la prevención de la muerte de la célula nerviosa, sino también un aumento en el contenido de la acetilcolina en el cerebro, mejorando con ello los síntomas nerviosos. Además, se espera que la inhibición de TPK/GSK-3 β pueda aumentar la utilización de la glucosa intracerebral, que desciende en la enfermedad de Alzheimer [véanse, los Documentos no de patente nº 7 y 8]. Además, también se ha divulgado la correlación entre el metabolismo de la glucosa en el cerebro y la función cognitiva en el cerebro [véase el Documento no de patente nº 9] y se espera que la mejora del metabolismo de la glucosa en el cerebro también pueda mejorar la función cognitiva del cerebro.

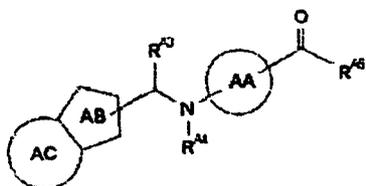
[0005] Los compuestos de benzofurano son conocidos públicamente como compuestos útiles para la profilaxis o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central o trastornos cerebrales (por ejemplo, véanse los Documentos de patente nº 1 a 7). Además, también se conoce públicamente que algunas clases de compuestos de benzofurano tienen la actividad de promover el crecimiento y la diferenciación de células progenitoras neuronales (por ejemplo, véanse los Documentos de patente nº 2 y 4).

[0006] Además, también se conoce públicamente que los compuestos de benzofurano tienen un uso médico distinto del uso para los trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, véase el Documento de patente nº 8 y 9 y el Documento no de patente nº 10).

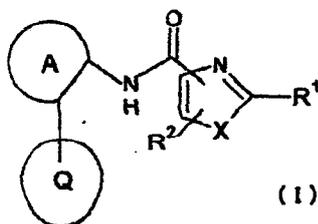
[0007] El Documento no de patente nº 10 describe los siguientes compuestos:



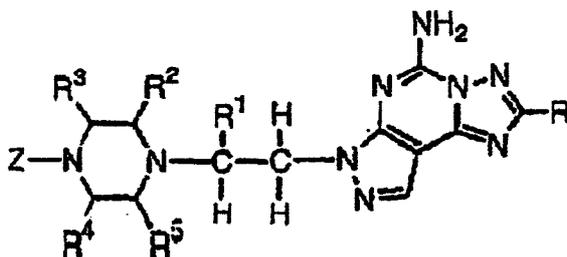
[0008] Debe hacerse referencia a los fascículos de los respectivos documentos de patente para las definiciones de los siguientes compuestos descritos en los documentos de patente nº 10-16. El Documento de patente nº 10 describe el siguiente compuesto:



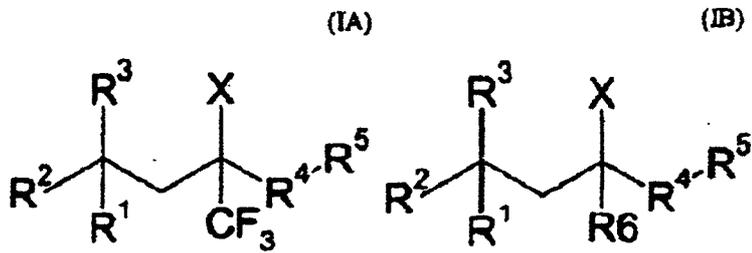
[0009] El Documento de patente nº 11 describe el siguiente compuesto:



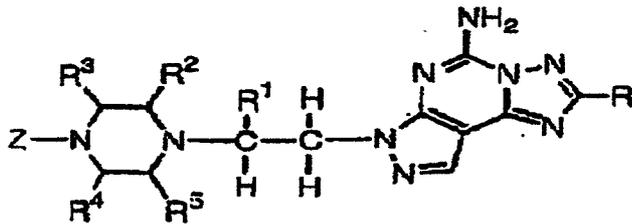
[0010] El Documento de patente nº 12 describe el siguiente compuesto:



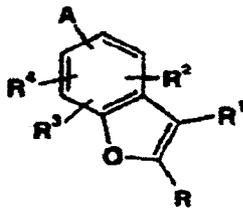
[0011] El Documento de patente nº 13 describe el siguiente compuesto:



[0012] El Documento de patente nº 14 describe el siguiente compuesto:



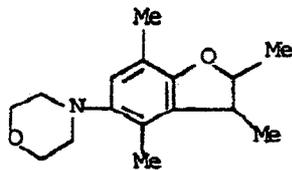
5 [0013] El Documento de patente nº 15 describe el siguiente compuesto:



[0014] El Documento de patente nº 16 describe el siguiente compuesto:



[0015] El Documento de patente nº 17 describe el siguiente compuesto:



10

[Lista de documentos]

[Documentos de patente]

[0016]

15

- [Documento de patente 1] WO2000-34262
- [Documento de patente 2] WO2002-28850
- [Documento de patente 3] WO03-074046
- [Documento de patente 4] WO2003-004485
- [Documento de patente 5] WO2005-000829
- [Documento de patente 6] WO99-05140

[Documento de patente 7] WO2003-082878
 [Documento de patente 8] US 5681954
 [Documento de patente 9] US 4558043 A
 [Documento de patente 10] WO2009110520
 [Documento de patente 11] WO2007123269
 [Documento de patente 12] WO 2005103055
 [Documento de patente 13] WO 2005095401
 [Documento de patente 14] WO 2004094431
 [Documento de patente 15] WO 2001009111
 [Documento de patente 16] EP 648767A
 [Documento de patente 17] Publicación de patente japonesa abierta a inspección pública nº 04-149546

[Documentos no de patente]

[0017]

[Documento no de patente 1] Science, Vol. 245, páginas 417-420, 1989
 [Documento no de patente 2] Neurobiology of Aging, Vol. 13, páginas 587-590, 1992
 [Documento no de patente 3] Journal of Molecular Biology, Vol. 218, páginas 149-163, 1991
 [Documento no de patente 4] Cell, Vol. 91, páginas 231-241, 1997
 [Documento no de patente 5] J. Neurosci., Vol. 11, páginas 2552-2563, 1991
 [Documento no de patente 6] Science, Vol. 267, páginas 2003-2006, 1995
 [Documento no de patente 7] J. Biol. Chem., Vol. 272, páginas 154-161, 1997
 [Documento no de patente 7] J. Biol. Chem., Vol. 269, páginas 3568-3573, 1994
 [Documento no de patente 8] Endocrinology, Vol. 125, páginas 314-320, 1989
 [Documento no de patente 9] European Journal of Pharmacology, Vol. 490, páginas 97-113, 2004
 [Documento no de patente 10] Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1984), 32(9), 3532-50

25 EXPLICACIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

PROBLEMAS PARA RESOLVER POR LA INVENCION

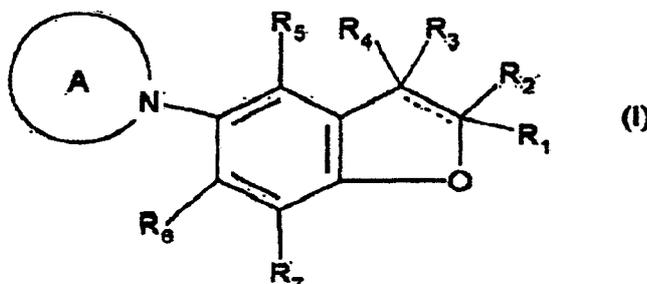
[0018] El objeto de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de benzofurano que tengan actividades farmacológicas excelentes como actividad de protección de las neuronas, actividad de estimulación de la neurogénesis, actividad de estimulación de la regeneración nerviosa, actividad de mejora de la función cognitiva, y similares, así como baja toxicidad y alta transición al sistema nervioso central.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

[0019] Los presentes inventores hicieron diligentemente investigaciones para resolver los problemas descritos arriba y descubrieron que un derivado de benzofurano representado por la fórmula (I) tiene una actividad neuroprotectora excelente, una actividad de estimulación de la neurogénesis (regeneración nerviosa) y una actividad de mejora de la función cognitiva y además tiene fototoxicidad baja y alta transición hacia el sistema nervioso central. Así, se obtuvo la presente invención.

[0020] Es decir, la presente invención se refiere a:

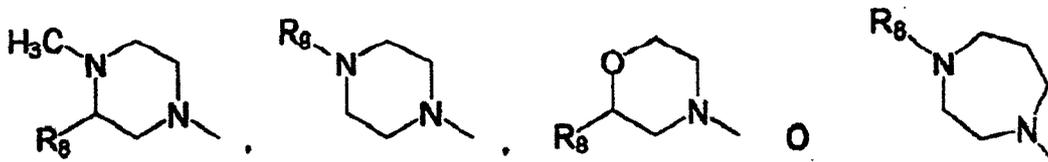
[1] un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



40 donde la fórmula estructural parcial:



de la fórmula (I) es una de las siguientes fórmulas:



donde:

5 R_8 es:

(1) anillo C_{6-14} que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C_{1-6} que puede sustituirse con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C_{1-6} que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxilo, amino y di(alquilo C_{1-6})amino; (iv) alquiltio C_{1-6} ; (v) alquilsulfonilo C_{1-6} ; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfinilo C_{1-6} y (ix) alquilcarbonilo C_{1-6} ; o (2) un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 elementos que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, aparte de un átomo de carbono y que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y fenilo que puede sustituirse con alcoxi C_{1-6} ;

15 es un solo enlace;

R_1 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} que puede sustituirse con un hidroxilo;

R_2 es:

(1) un átomo de hidrógeno; o
 (2) alquilo C_{1-6} que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de un hidroxilo, amino, di(alquilo C_{1-6})amino, (alquilo C_{1-6})(bencil)amino, mono(alquilo C_{1-6})amino, di-benzilamino, alquilo C_{1-6} -carbonilamino, formiloxi, alquilo C_{1-6} -sulfonilo, ciano, carboxi, mono-alquilo C_{1-6} -carbamoilo, alcoxi C_{1-6} que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de alcoxi C_{1-6} y fenilo, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , morfolina, 1,1-dioxidomorfolina, pirazolil, imidazolil sustituido con alquilo C_{1-6} , pirrolidinilo, piperidinilo sustituido con oxo o hidroxilo y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]deca-8-il; o

25 R_1 y R_2 forman un anillo ciclopentano o un anillo tetrahidropirano junto con un átomo de carbono adyacente;

R_3 es un átomo de hidrógeno;

R_4 es un átomo de hidrógeno;

R_5 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo sustituido con di(alquilo C_{1-6})amino, o furilo;

30 R_6 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo sustituido con alquilo C_{1-6} , piridilo o un átomo de halógeno, y

R_7 es un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} que puede sustituirse con un hidroxilo, alcoxi C_{1-6} que puede sustituirse con alcoxi C_{1-6} , o alquilcarbonilo C_{1-6} , o una sal de estos; [1a] El compuesto según el punto [1], donde R_8 es:

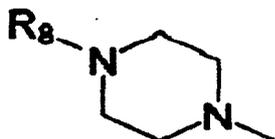
(1) fenilo que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C_{1-6} que puede sustituirse con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C_{1-6} que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxilo, amino y di(alquilo C_{1-6})amino; (iv) alquiltio C_{1-6} ; (v) alquilsulfonilo C_{1-6} ; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfinilo C_{1-6} ; y (ix) alquilcarbonilo C_{1-6} ; o

(2) pirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo o imidazolilo que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y fenilo que puede sustituirse con alcoxi C_{1-6} ;

40 [1b] El compuesto según el punto [1], en el cual la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la siguiente fórmula:



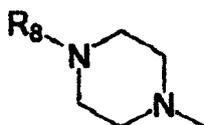
donde:

- 5 R_8 es:
- (1) fenilo que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C_{1-6} que puede sustituirse con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C_{1-6} que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxilo, amino y di(alquilo C_{1-6})amino; (iv) alquiltio C_{1-6} ; (v) alquilsulfonilo C_{1-6} ; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfinilo C_{1-6} ; y (ix) alquilcarbonilo C_{1-6} ;
 - 10 (2) piridilo que puede sustituirse con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} ; (3) pirimidinilo que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de fenilo que puede sustituirse con C_{1-6} alcoxi, y un átomo de halógeno;
 - (4) tiadiazolilo, que puede sustituirse con un fenilo;
 - (5) tiazolilo;
 - (6) pirazolilo que puede sustituirse con 1 a 2 grupos alquilo C_{1-6} ;
 - 15 (7) isoxazolilo; o
 - (8) imidazolilo que puede sustituirse con 1 a 2 grupos alquilo C_{1-6} ;

[2] El compuesto según el punto [1], en el que la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la siguiente fórmula:



20

donde:

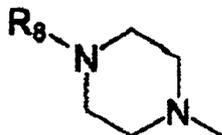
R_8 es un fenilo que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (1) un átomo de halógeno;
- (2) alcoxi C_{1-6} que puede sustituirse con un átomo de halógeno;
- 25 (3) alquilo C_{1-6} que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxilo, amino, y di(alquilo C_{1-6})amino;
- (4) alquiltio C_{1-6} ;
- (5) alquilsulfonilo C_{1-6} ;
- (6) ciano;
- 30 (7) carbamoilo;
- (8) alquilsulfinilo C_{1-6} ; y
- (9) alquilcarbonilo C_{1-6} ;

[3] El compuesto según el punto [2], en el que la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la siguiente fórmula:



donde:

- 5 R₈ es un fenilo que se sustituye con 1 a 3 alcoxi C₁₋₆;

 es un solo enlace;
 R₁ es alquilo C₁₋₆;
 R₂ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un hidroxilo;
 10 R₃ y R₄ son un átomo de hidrógeno;
 R₅ es alquilo C₁₋₆;
 R₆ es alquilo C₁₋₆; y
 R₇ es alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;
- 15 [4] 1-(4-Metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperacina o una sal de esta;
 [5] 1-(4-Metoxifenil)-4-[(2R)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperacina o una sal de esta;
 [6] 1-(4-Metoxifenil)-4-[(2S)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperacina o una sal de esta;
 [7] 1-(4-Metoxifenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina o una sal de esta;
 [8] 1-(4-Etoxifenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina o una sal de esta;
 20 [9] (-)-{5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol o una sal de esta;
 [10] (+)-{5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol o una sal de esta;
 [11] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según uno cualquiera de los puntos [1] a [25];
 [12] La composición farmacéutica según el punto [11], para usar en la profilaxis o el tratamiento de enfermedades
 del sistema nervioso central;
 25 [13] La composición farmacéutica según el punto [11], para usar en la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de
 Alzheimer;
 [14] La composición farmacéutica según el punto [11], para usar en la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de
 Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, depresión, trastorno de ansiedad, enfermedad
 maniaco-depresiva, esquizofrenia, trastorno de estrés posttraumático, infarto cerebral, ictus cerebral, diabetes o
 hipertensión; La composición farmacéutica según el punto [11] se puede utilizar como un agente de mejora de la
 30 calidad de vida para la insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio, un agente de mejora de la calidad
 de vida para el uso después de un infarto cerebral, un agente reductor de glucosa en la sangre, un agente de mejora
 contra la resistencia a la insulina, o un agente de reducción de triglicéridos en la sangre; La composición también se
 puede utilizar en un método para prevenir o tratar enfermedades del sistema nervioso central, que comprende
 administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica según el punto [11] a un mamífero; Además, la
 35 composición se puede utilizar en un método para prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende
 administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica según el punto [11] a un mamífero;
 [15] Uso del compuesto según uno cualquiera de los puntos [1] a [10] para la producción de un agente profiláctico o
 terapéutico para las enfermedades del sistema nervioso central; y
 40 [16] Uso del compuesto según uno cualquiera de los puntos [1] a [10] para la producción de un agente profiláctico o
 terapéutico para la enfermedad de Alzheimer.

EFFECTOS VENTAJOSOS DE LA INVENCION

- [0021] El compuesto de la presente invención o una sal de este tiene una actividad excelente de promoción de la
 neurogénesis y una actividad de promoción de la regeneración celular, y además tiene una baja fototoxicidad y una
 45 alta capacidad de pasar al sistema nervioso central. Por lo tanto, por ejemplo, sirve como modulador de la señal de
 IGF-1, activador de la proteína B quinasa y agente profiláctico o terapéutico para las enfermedades del sistema
 nervioso central (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer).

MODO DE REALIZACION DE LA INVENCION

- [0022] A continuación se proporciona una definición de los sustituyentes.

[0023] Un "alquilo inferior" es un alquilo C₁₋₆ (por ejemplo: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) y similares.

[0024] Un "sustituyente" es, por ejemplo (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), (2) alquilenodioxi C₁₋₃ (por ejemplo, metilenodioxi, etilenodioxi y similares), (3) nitro, (4) ciano, (5) alquilo C₁₋₆ que puede estar halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares, que puede tener de 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) átomos de flúor, cloro, bromo y yodo), (6) alqueno C₂₋₆ que puede estar halogenado (por ejemplo, vinilo, propeno, isopropeno, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 5-hexen-1-ilo y similares, que puede tener de 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) átomos de flúor, cloro, bromo y yodo), (7) carboxi- alqueno C₂₋₆ (por ejemplo, 2-carboxieteno, 2-carboxi-2-metileteno y similares), (8) alquino C₂₋₆ que puede estar halogenado (por ejemplo, 2-buten-1-ilo, 4-pentin-1-ilo, 5-hexin-1-ilo y similares, que puede tener de 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) átomos de flúor, cloro, bromo y yodo), (9) cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar halogenado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares, que puede tener de 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) átomos de flúor, cloro, bromo y yodo), (10) arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, 2-antrilo y similares), (11) alcoxi C₁₋₃ que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi y similares, que puede tener de 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) átomos de flúor, cloro, bromo y yodo), (12) alcoxi C₁₋₆-carbonilo-alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, etoxicarbonilmetiloxi y similares), (13) hidroxilo, (14) ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniloxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi y similares), (15) aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi y similares), (16) mercapto, (17) alquiltio C₁₋₆ que puede estar halogenado (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, hexiltio y similares, que puede tener de 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) átomos de flúor, cloro, bromo y yodo), (18) ariltio C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniltio, 1-naftiltio, 2-naftiltio y similares), (19) aralquiltio C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciltio, fenetiltio y similares), (20) amino que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo: metilo, etilo, bencilo y similares), (21) mono(alquilo C₁₋₆)amino (por ejemplo, metilamino, etilamino y similares), (22) mono(arilo C₆₋₁₄)amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino y similares), (23) di(alquilo C₁₋₆)amino (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino y similares), (24) di(arilo C₆₋₁₄)amino (por ejemplo, difenilamino y similares), (25) formilo, (26) carboxi, (27) alquilo C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo y similares), (28) cicloalquilcarbonilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, cicloheptilcarbonilo, ciclooctilcarbonilo y similares), (29) alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y similares), (30) arilo C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo y similares), (31) aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo (por ejemplo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo y similares), (32) ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo y similares), (33) aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo y similares), (34) carbonilo heterocíclico de 5 o 6 elementos (por ejemplo, nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo, furoilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo, piperazin-1-il-carbonil, pirrolidin-1-il-carbonilo y similares), (35) carbamoilo, (36) mono(alquilo C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo y similares), (37) di(alquilo C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo y similares), (38) mono(arilo C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo y similares), (39) carbamoilo heterocíclico de 5 o 6 elementos (por ejemplo, 2-piridilcarbamoilo, 3-piridilcarbamoilo, 4-piridilcarbamoilo, 2-tienilcarbamoilo, 3-tienilcarbamoilo y similares), (40) alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares), (41) arilsulfonilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo y similares), (42) formilamino, (43) alquilo C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino y similares), (44) arilo C₆₋₁₄-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino y similares), (45) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino y similares), (46) alquilsulfonilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino y similares), (47) arilsulfonilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino y similares), (48) alquilo C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi y similares), (49) arilo C₆₋₁₄-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi y similares), (50) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi y similares), (51) mono(alquilo C₁₋₆-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi y similares), (52) di(alquilo C₁₋₆-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi y similares), (53) mono(arilo C₆₋₁₄-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi y similares), (54) nicotinoiloxi, (55) amino cíclico saturado de 5 a 7 elementos (por ejemplo: piperidino, pirrolidinilo y similares, que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo: metilo, etilo, bencilo y similares)), (56) grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 elementos (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo [b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo y similares), (57) sulfo, (58) morfolino, (59) tiomorfolino que puede tener un oxígeno añadido a este, (60) pirazolilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo: metilo, etilo, bencilo y similares), (61) imidazolilo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo: metilo, etilo, bencilo y similares), (62) monoespirobiciclo que puede estar sustituido con un sustituyente (por ejemplo: metilo, etilo, bencilo y similares), y similares. Puede haber de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible, y cuando hay dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser el mismo o diferentes entre sí.

[0025] El sustituyente es, en particular, (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), (2) alquilenodioxi C₁₋₃ (por ejemplo, metilenodioxi, etilenodioxi y similares), (3) nitro, (4) ciano, (5) alquilo C₁₋₆ que puede ser halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo,

5 hexilo y similares, que puede tener de 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) átomos de flúor, cloro, bromo y yodo), (6) alqueno C₂₋₆ que puede ser halogenado (por ejemplo, vinilo, propeno, isopropeno, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 5-hexen-1-ilo y similares, que puede tener de 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) átomos de flúor, cloro, bromo y yodo), (7) carboxi- alqueno C₂₋₆ (por ejemplo, 2-carboxieteno, 2-carboxi-2-metileno y similares), o (8) alqueno C₂₋₆ que puede ser halogenado (por ejemplo, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 5-hexen-1-ilo y similares, que puede tener de 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) átomos de flúor, cloro, bromo y yodo).

10 [0026] Un "alquilo inferior que puede ser halogenado" en el contexto de la invención es un alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares) que puede sustituirse con 1 a 5 (preferiblemente de 1 a 3) átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo y similares). Como ejemplo específico de estos se puede mencionar metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4, 4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo, 6,6,6-trifluorohexilo y similares.

15 [0027] Un "alqueno inferior" es, por ejemplo, un alqueno C₂₋₆ (por ejemplo: vinilo, alilo, isopropeno, buteno, isobuteno, sec-butenilo y similares) y similares.

[0028] Como ejemplos del "sustituyente" en el "alqueno inferior" se pueden mencionar los mismos que los del "sustituyente" descrito anteriormente, y pueden ser 1 a 5, preferiblemente 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible.

20 [0029] Un "alcoxi inferior" incluye alcoxi C₁₋₆. Específicamente se incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares.

[0030] Como ejemplos específicos del "sustituyente" en el "alcoxi inferior" se pueden mencionar los mismos que los del "sustituyente" descrito anteriormente, y pueden ser 1 a 5, preferiblemente 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible.

25 [0031] Los ejemplos de un "grupo hidrocarburo cíclico alifático" incluyen cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo), cicloalqueno C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropeno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, y 2,4-cicloheptadieno), y cicloalqueno C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo).

30 [0032] Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo hidrocarbonado alifático cíclico que puede ser sustituido" incluyen aquellos similares a los "sustituyentes" del "alquilo inferior que puede ser sustituido" descritos anteriormente, y pueden ser 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible.

[0033] Un "cicloalquilo" incluye cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares) y similares.

[0034] Los ejemplos del "sustituyente" en el "cicloalquilo" son los mismos que los "sustituyentes" descritos anteriormente, y pueden ser 1 a 5, preferiblemente 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible.

35 [0035] Un "arilo" incluye arilo C₆₋₂₀, preferiblemente arilo C₆₋₁₄, por ejemplo. Como un ejemplo específico de estos se pueden mencionar fenilo, 2-tolilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 2,3-xililo, 2,4-xililo, 2,5-xililo, 2,6-xililo, 3,4-xililo, 3,5-xililo, 2,3,4-trimetilfenilo, 2,3,5-trimetilfenilo, 2,3,6-trimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 3,4,5-trimetilfenilo, 2,3, 4,5-tetrametilfenilo, 2,3,4,6-tetrametilfenilo, 2,3,5,6-tetrametilfenilo, pentametilfenilo, etilfenilo, n-propilfenilo, isopropilfenilo, n-butilfenilo, sec-butilfenilo, terc-butilfenilo, n-pentilfenilo, neopentilfenilo, n-hexilfenilo, n-octilfenilo, n-decilfenilo, n-dodecilfenilo, n-tetradecilfenilo, naftilo, antrilo, antraceno y similares. Se prefiere particularmente fenilo.

40 [0036] Un "sustituyente" en el "arilo" es el mismo que el "sustituyentes" descrito anteriormente, y pueden ser 1 a 5, preferiblemente 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible.

45 [0037] Los ejemplos de un "anillo heterocíclico" incluyen un grupo heterocíclico aromático y un grupo heterocíclico no aromático. En cuanto al "grupo heterocíclico aromático" antes descrito y el grupo "heterocíclico aromático" en "el heterociclo aromático que se puede sustituir" que está indicado por R₅ a R₇, puede mencionarse, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 elementos, preferiblemente 5 a 10 elementos que comprende, además de átomos de carbono, al menos un heteroátomo (por ejemplo 1 a 4) seleccionado de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno.

50 [0038] Como un ejemplo específico de los mismos se usan un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 elementos, como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, 1-metil-1H-imidazolilo, pirazolilo, 1-metil-1H-pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo,

1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares, y un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 12 elementos, como pirazolopirimidinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, 1,2-benzisooxazolilo, benzotiazolilo, benzopirano, 1,2-benzoisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, α -carbolinilo, β -carbolinilo, γ -carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, indolizino, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo y similares. De éstos, se prefieren particularmente furilo y piridilo.

10 [0039] Un "sustituyente" en el "heterociclo aromático" es el mismo que el "sustituyente" descrito anteriormente, y pueden ser 1 a 5, preferiblemente 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible.

[0040] En cuanto al "grupo heterocíclico no aromático" descrito anteriormente, se puede mencionar, por ejemplo, un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 14 elementos, preferiblemente de 5 a 10 elementos, que comprenda, además del átomo de carbono, al menos un heteroátomo (por ejemplo 1 a 4) seleccionado de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 elementos (preferiblemente de 5 o 6 elementos) que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (el átomo de azufre puede oxidarse) y un átomo de nitrógeno como átomos que constituyen el anillo distinto de un átomo de carbono, y un grupo heterocíclico no aromático condensado. Los ejemplos del grupo heterocíclico no aromático condensado incluyen un grupo formado por condensación del grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 elementos y 1 o 2 anillos seleccionados de un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 o 6 elementos que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, piridina y pirimidina), un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 elementos que contiene un átomo de azufre (por ejemplo, tiofeno) y un anillo de benceno.

[0041] Los ejemplos específicos de los mismos incluyen: un grupo heterocíclico no aromático monocíclico, como pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), piperidinilo (por ejemplo, piperidino, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo), homopiperidinilo (por ejemplo, homopiperidino, 2-homopiperidinilo, 3-homopiperidinilo, 4-homopiperidinilo), tetrahidropiridilo (por ejemplo, 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo), dihidropiridilo (por ejemplo, 2,3-dihidropirid-4-ilo), morfolinilo (por ejemplo, morfolino, 2-morfolinilo), tiomorfolinilo (por ejemplo, tiomorfolino), 1,1-dioxidetiomorfolinilo (por ejemplo, 1,1-dioxidetiomorfolino), piperazinilo (por ejemplo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo), hexametileniminilo (por ejemplo, 1-hexametileniminilo), oxazolidinilo (por ejemplo, 2-oxazolidinilo), tiazolidinilo (por ejemplo, 3-tiazolidinilo, 2-tiazolidinilo), imidazolidinilo (por ejemplo, 2-imidazolidinilo, 3-imidazolidinilo), oxazolinilo (por ejemplo, 2-oxazolinilo), tiazolinilo (por ejemplo, 2-tiazolinilo), imidazolinilo (por ejemplo, 2-imidazolinilo, 3-imidazolinilo), dioxolilo (por ejemplo, 1,3-dioxol-4-ilo), dioxolanilo (por ejemplo, 1,3-dioxolan-4-ilo), dihidrooxadiazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), piranilo (por ejemplo, 2-piranilo, 4-piranilo), tetrahidropiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo), tiopiranilo (por ejemplo, 4-tiopiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidrotiopiranilo, 3-tetrahidrotiopiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo), 1-oxidetetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1-oxidetetrahidrotiopiran-4-ilo, 1,1-dioxidetetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1,1-dioxidetetrahidrotiopiran-4-ilo), tetrahidrofurilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo), pirazolidinilo (por ejemplo, 1-pirazolidinilo, 3-pirazolidinilo), pirazolinilo (por ejemplo, 1-pirazolinilo), tetrahidropirimidinilo (por ejemplo, 1-tetrahidropirimidinilo), dihidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), tetrahidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), dihidrooxadiazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), tiadinilo (por ejemplo, 1,4-tiaden-2-ilo), 1,1-dioxidotiazinanilo (por ejemplo, 1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-ilo), dihidropiridazinilo (por ejemplo, 1,6-dihidropiridazin-3-ilo), tetrahidropiridazinilo (por ejemplo, 1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo), dihidrotioxazinilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1,4-tioxazin-3-ilo), y dihidrotiazinilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,4-tiazin-5-ilo); y un grupo heterocíclico no aromático condensado como dihidroindolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo), dihidroisoindolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo), dihidrobenzodioxanilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxanilo), dihidrobenzodioxepinilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo) cromenilo (por ejemplo, 4H-cromen-2-ilo, 2H-cromen-3-ilo, 2H-cromen-7-ilo), dihidroquinolinilo (por ejemplo, 1,2-dihidroquinolin-4-ilo, 3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo), tetrahidroquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo), dihidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo), tetrahidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo), dihidroftalazinilo (por ejemplo, 3,4-dihidroftalazin-1-ilo, 1,4-dihidroftalazin-4-ilo), tetrahidrobenzoazepinilo (por ejemplo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-1-ilo), benzodioxolilo (por ejemplo, 1,3-benzodioxol-5-ilo), y benzotiazina (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilo).

[0042] En cuanto al "sustituyente" en el caso en el que el "anillo heterocíclico no aromático" descrito anteriormente tenga un sustituyente, este puede ser el mismo que el "sustituyente" en el "alquilo" descrito anteriormente, y puede haber 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible.

[0043] Un "amino" incluye un grupo amino, mono(alquilo C₁₋₆)amino (por ejemplo: metilamino, etilamino y similares), mono-(arilo C₆₋₁₄)amino (por ejemplo: fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino y similares), di(alquilo C₁₋₆)amino (por

ejemplo: dimetilamino, dietilamino y similares), di(arilo C₆₋₁₄)amino (por ejemplo: difenilamino y similares), acilamino y similares. Como un ejemplo de acilamino, se pueden mencionar formilamino, alquilo C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino y similares), arilo C₆₋₁₄-carbonilamino (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino y similares), alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino y similares), alquilsulfonilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino y similares), arilsulfonilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino y similares) y similares.

[0044] Los "sustituyentes" en el "amino", son los mismos que el "sustituyente" en el "alquilo" descrito anteriormente, y puede haber de 1 a 2 sustituyentes en una posición sustituible.

10 [0045] En cuanto al "acilo", se pueden mencionar formilo, carboxi, carbamoilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo y similares), cicloalquilo C₃₋₆-carbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo y similares), alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y similares), arilo C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo y similares), aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo (por ejemplo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo y similares), ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo y similares), aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo y similares), carbonilo heterocíclico de 5 o 6 elementos (por ejemplo, nicotinoilo, isonicotinoilo, 2-tenoilo, 3-tenoilo, 2-furoilo, 3-furoilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, 1-pirrolidinocarbonilo y similares), mono(alquilo C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo y similares), di(alquilo C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo y similares), arilo C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo y similares), tiocarbamoilo, carbamoilo heterocíclico de 5 o 6 elementos (por ejemplo, 2-piridilcarbamoilo, 3-piridilcarbamoilo, 4-piridilcarbamoilo, 2-tienilcarbamoilo, 3-tienilcarbamoilo y similares), alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares), arilsulfonilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo y similares), alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares), arilsulfonilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo y similares) y similares, por ejemplo. De estos, se prefieren particularmente acetilo y propionilo.

[0046] En la Fórmula (I),

----- representa un enlace sencillo.

=====

R₁ y R₂ pueden formar un anillo junto con un átomo de carbono adyacente.

30 [0047] Como para R₁, es preferible un átomo de hidrógeno, u opcionalmente alquilo C₁₋₆ sustituido (alquilo C₁₋₃ es más preferible). Entre otros, son preferibles un átomo de hidrógeno; metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo que puede sustituirse con un sustituyente (por ejemplo, hidroxilo, halógeno (por ejemplo, cloro, flúor), arilo, anillo heterocíclico aromático, y similares).

35 [0048] En otra realización, R₁ es preferiblemente, alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un hidroxilo, y aún más preferiblemente R₁ es alquilo C₁₋₆.

[0049] En otra realización más, R₁ es, preferiblemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un hidroxilo, y aún más preferiblemente alquilo C₁₋₆.

[0050] R₂ es

40 (1) un átomo de hidrógeno, o
 (2) alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de un hidroxilo, amino, di(alquilo C₁₋₆)amino, (alquilo C₁₋₆)(bencil)amino, mono(alquilo C₁₋₆)amino, di-benzilamino, alquilo C₁₋₆-carbonilamino, formiloxi, alquilsulfoniloxi C₁₋₆, ciano, carboxi, mono(alquilo C₁₋₆-carbamoilo, alcoxi C₁₋₆ que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de alcoxi C₁₋₆ y fenilo, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, morfolina, 1,1-dioxidotiormorfina, pirazolilo, imidazolilo sustituido con alquilo C₁₋₆, pirrolidinilo, piperidilo sustituido con oxo o hidroxilo y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]deca-8-ilo; y más preferiblemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un hidroxilo.

[0051] Además, R₁ y R₂ pueden formar un anillo ciclopentano o un anillo tetrahidropirano junto con un átomo de carbono adyacente.

[0052] R₃ es un hidrógeno.

[0053] R₄ es un átomo de hidrógeno.

5 [0054] R₅ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, opcionalmente alquilo C₁₋₆ sustituido (más preferiblemente alquilo C₁₋₃), opcionalmente alqueno C₂₋₆ sustituido (más preferiblemente alqueno C₂₋₄), cicloalquilo opcionalmente sustituido, anillo opcionalmente sustituido, un anillo aromático heterocíclico opcionalmente sustituido, amino, acilo, y similares, opcionalmente sustituidos. Entre otros, son preferibles un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isopropenilo, vinilo, ciclopropilo, fenilo que pueden sustituirse con un sustituyente (por ejemplo, amino), furilo, piridilo, y similares.

[0055] R₅ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo que se sustituye con di(alquilo C₁₋₆)amino, o furilo. Alquilo C₁₋₆ es particularmente preferible.

10 [0056] R₆ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo sustituido con alquilo C₁₋₆, piridilo o un átomo de halógeno. Alquilo C₁₋₆ es particularmente preferible.

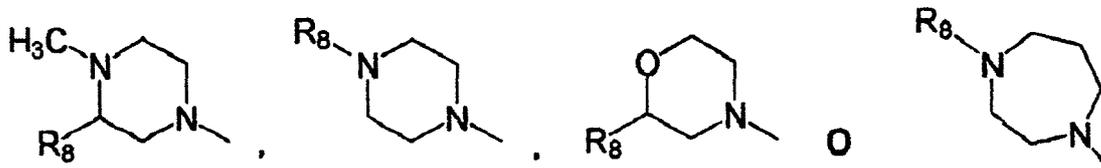
[0057] R₇ es un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ que puede sustituirse con alcoxi C₁₋₆, o alquilcarbonilo C₁₋₆.

[0058] Alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ son particularmente preferibles.

15 [0059] La fórmula estructural parcial:



de la fórmula (I) es una de las siguientes fórmulas:



donde:

20 R₈ es:

(1) anillo C₆₋₁₄ que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C₁₋₆ que puede sustituirse con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxilo, amino y alquilamino C₁₋₆; (iv) alquiltio C₁₋₆; (v) alquilsulfonilo C₁₋₆; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfinilo C₁₋₆ y (ix) alquilcarbonilo C₁₋₆; o

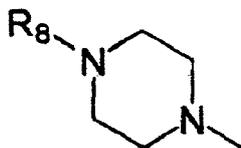
25 (2) un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 elementos que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, aparte de un átomo de carbono y que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y fenilo que puede sustituirse con C₁₋₆alcoxi.

30 [0060] En cuanto al "anillo C₆₋₁₄" en R₈ anterior, es preferible fenilo. En cuanto al "anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 elementos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, aparte de un átomo de carbono" en R₈ anterior, son preferibles piridilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, o pirazolopirimidinilo.

[0061] La fórmula estructural parcial:



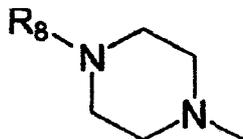
de la Fórmula (I) es, más preferiblemente, la siguiente fórmula:



donde:

R₈ es:

- 5 (1) fenilo que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C₁₋₆ que puede sustituirse con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxilo, amino y di(alquilo C₁₋₆)amino; (iv) alquiltio C₁₋₆; (v) alquilsulfonilo C₁₋₆; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfinilo; y (ix) alquilcarbonilo C₁₋₆;
- 10 (2) piridilo que puede sustituirse con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆;
- (3) pirimidinilo que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de fenilo que puede sustituirse con alcoxi C₁₋₆, y un átomo de halógeno;
- (4) tiadiazolilo, que puede sustituirse con un fenilo;
- (5) tiazolilo;
- 15 (6) pirazolilo que puede sustituirse con 1 a 2 grupos alquilo C₁₋₆;
- (7) isoxazolilo;
- (8) imidazolilo que puede sustituirse con 1 a 2 grupos alquilo C₁₋₆; o
- (9) pirazolopirimidinilo que puede sustituirse con 1 a 2 grupos alquilo C₁₋₆; y más preferiblemente además, la siguiente fórmula:



20 en la que:

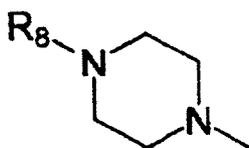
R₈ es un fenilo que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (1) un átomo de halógeno;
- (2) alcoxi C₁₋₆ que puede sustituirse con un átomo de halógeno;
- 25 (3) alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxilo, amino, y di(alquilo C₁₋₆)amino;
- (4) alquiltio C₁₋₆;
- (5) alquilsulfonilo C₁₋₆;
- (6) ciano;
- (7) carbamoilo;
- 30 (8) alquilsulfinilo C₁₋₆; y
- (9) alquilcarbonilo C₁₋₆.

[0062] De forma particularmente preferible, la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la siguiente fórmula:



donde:

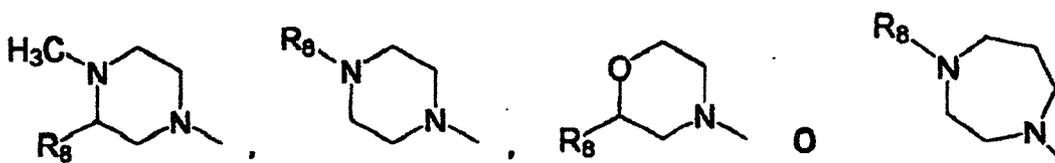
R₈ es un fenilo que se sustituye con 1 a 3 alcoxi C₁₋₆.

[Compuesto (I)]

5 [0063] En el Compuesto (I), la fórmula estructural parcial:



de la fórmula (I) es una de las siguientes fórmulas:



donde:

10 R₈ es:

(1) arilo C₆₋₁₄ que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C₁₋₆ que puede sustituirse con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxilo, amino y di(alquilo C₁₋₆)amino; (iv) alquiltio C₁₋₆; (v) alquilsulfonilo C₁₋₆; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfinilo C₁₋₆ y (ix) alquilcarbonilo; o

15 (2) un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 elementos que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, aparte de un átomo de carbono y que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y fenilo que puede sustituirse con

20 C₁₋₆ alcoxi;
es un solo enlace;

R₁ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un hidroxilo;

R₂ es:

(1) un átomo de hidrógeno; o

25 (2) alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de un hidroxilo, amino, di(alquilo C₁₋₆)amino, (alquilo C₁₋₆)(bencil)amino, mono(alquilo C₁₋₆)amino, di-benzylamino, alquilo C₁₋₆-carbonilamino, formiloxi, alquilsulfoniloxi C₁₋₆, ciano, carboxi, mono(alquilo C₁₋₆)carbamoil, alcoxi C₁₋₆ que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de alcoxi C₁₋₆ y fenilo, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, morfolina, 1,1-dioxidiotiomorfolina, pirazolil, imidazolil sustituido con alquilo C₁₋₆, pirrolidinil, piperidinil sustituido con un oxo o hidroxilo y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]deca-8-il; o

30 R₁ y R₂ forman un anillo ciclopentano o un anillo tetrahidropirano junto con un átomo de carbono adyacente;

R₃ es un átomo de hidrógeno; y

R₄ es un átomo de hidrógeno;

R₅ es un átomo de hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenoil, C₃₋₅ cicloalquilo, fenilo sustituido con diC₁₋₆alquilamino, o fenilo;

35 R₆ es un átomo de hidrógeno, C₁₋₆alquilo, fenilo sustituido con C₁₋₆alquilo, piridilo o un átomo de halógeno, y

R₇ es un átomo de hidrógeno, hidroxilo, C₁₋₆alquilo que puede sustituirse con un hidroxilo, C₁₋₆alcoxi que puede sustituirse con C₁₋₆alcoxi, o C₁₋₆alquilcarbonilo.

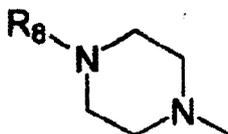
R_8 es preferiblemente:

- 5 (1) fenilo que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C_{1-6} que puede sustituirse con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C_{1-6} que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxilo, amino y di(alquilo C_{1-6})amino; (iv) alquiltio C_{1-6} ; (v) alquilsulfonilo C_{1-6} ; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfinilo C_{1-6} ; y (ix) alquilcarbonilo C_{1-6} ; o
 (2) pirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo o pirazolopirimidinilo que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y fenilo que puede sustituirse con alcoxi C_{1-6} ;

[0064] Como para el Compuesto (I), la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es, preferiblemente, la siguiente fórmula:



donde:

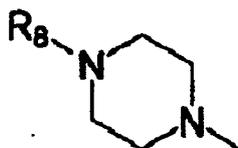
R_8 es:

- 15 (1) fenilo que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C_{1-6} que puede sustituirse con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C_{1-6} que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxilo, amino y di(alquilo C_{1-6})amino; (iv) alquiltio C_{1-6} ; (v) alquilsulfonilo C_{1-6} ; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfinilo C_{1-6} ; y (ix) alquilcarbonilo C_{1-6} ;
 20 (2) piridilo que puede sustituirse con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} ;
 (3) pirimidinilo que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de fenilo que puede sustituirse con alcoxi C_{1-6} , y un átomo de halógeno;
 (4) tiadiazolilo, que puede sustituirse con un fenilo;
 (5) tiazolilo;
 25 (6) pirazolilo que puede sustituirse con 1 a 2 grupos alquilo C_{1-6} ;
 (7) isoxazolilo;
 (8) imidazolilo que puede sustituirse con 1 a 2 grupos alquilo C_{1-6} ; o
 (9) pirazolopirimidinilo que puede sustituirse con 1 a 2 grupos alquilo C_{1-6} ;

[0065] La fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es, más preferiblemente, la siguiente fórmula:



donde:

R_8 es un fenilo que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (1) un átomo de halógeno;
 (2) alcoxi C₁₋₆ que puede sustituirse con un átomo de halógeno;
 (3) alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un hidroxilo, amino, y di(alquilo C₁₋₆)amino;
 5 (4) alquiltio C₁₋₆;
 (5) alquilsulfonilo C₁₋₆;
 (6) ciano;
 (7) carbamilo;
 10 (8) alquilsulfinilo C₁₋₆; y
 (9) alquilcarbonilo C₁₋₆.

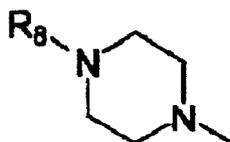
[0066] El compuesto (I) es preferiblemente el compuesto (I-I)

[Compuesto (I-I)]

[0067] Compuesto (I), en el que la fórmula estructural parcial:



- 15 de la Fórmula (I) es la siguiente fórmula:



donde:

R₈ es un fenilo que se sustituye con 1 a 3 alcoxi C₁₋₆;

- 20 es un solo enlace;
 R₁ es alquilo C₁₋₆;
 R₂ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un hidroxilo;
 R₃ y R₄ son un átomo de hidrógeno;
 R₃ es alquilo C₁₋₆;
 25 R₆ es alquilo C₁₋₆; y
 R₇ es alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

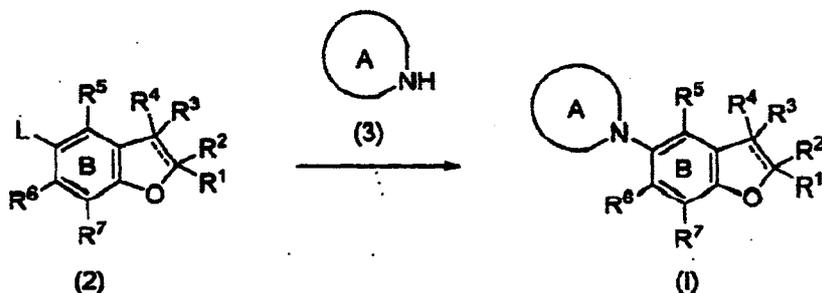
[0068] Como para el Compuesto (I-I), R₁ y R₂ son preferiblemente alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

[0069] Como un ejemplo más específico de Compuesto (I), los compuestos descritos en los siguientes Ejemplos 1 a 144 o sus sales son preferibles. Los siguientes compuestos particularmente preferibles:

- 30 1-((4-Metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperacina o una sal de esta;
 1-((4-Metoxifenil)-4-[(2R)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperacina o una sal de esta;
 1-((4-Metoxifenil)-4-[(2S)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperacina o una sal de esta;
 1-((4-Metoxifenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina o una sal de esta;
 1-((4-Etoxfenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina o una sal de esta;
 35 (-)-{5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol o una sal de este; y
 (+)-{5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol o una sal de este;

- [0070] A continuación se describirá el método de producción del compuesto (I). Además, todos los Compuestos (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (I) y (7a) descritos abajo se incluyen en el Compuesto (I). El Compuesto (I) se puede producir utilizando un método general de síntesis orgánica o según otro método bien conocido de síntesis (por ejemplo: fascículo de la patente WO2004/016576). Cada símbolo para los compuestos descritos de forma breve en los dibujos de los esquemas de reacción tiene el mismo significado que el definido en el anterior. Los compuestos descritos en el esquema de reacción incluyen la forma de sal de los compuestos, y como ejemplo de la sal, también se pueden mencionar aquellas que son la misma que la sal del Compuesto (I).
- 40

Esquema de reacción 1:



[0071] En el Esquema de reacción 1, L es un grupo saliente, y otros símbolos son como se ha definido arriba.

[0072] Según el Esquema de reacción 1, se hace reaccionar el compuesto (2) con el compuesto amino cíclico de 4 a 8 elementos (3) representado por la siguiente fórmula:



5

(en la fórmula, el anillo A es como se define arriba), en presencia de una base, si se desea, para producir el Compuesto (1). Si es necesario, se puede utilizar un catalizador, como cobre, sal de cobre y similares. Además, según el método descrito en Chemistry Letters 1983, páginas 927 a 928, se puede utilizar un catalizador, como paladio o níquel y similares, y un ligando (por ejemplo, fosfina, piridinas y similares).

10 [0073] Los sustituyentes (en el anillo B), además de L del Compuesto (2), son los mismos que los sustituyentes en el anillo B del Compuesto (1) con el mismo número.

[0074] El Compuesto (3) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según un método conocido *per se*.

15 [0075] La cantidad de compuesto (3) que hay que usar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (2).

20 [0076] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L, se puede mencionar un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C₁₋₆ que puede halogenarse (por ejemplo, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, triclorometanosulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente y similares.

25 [0077] Como ejemplo del "arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico, se puede mencionar bencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares.

30 [0078] En cuanto a la "base", se incluyen sales básicas como por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de hidrógeno de sodio y similares, aminas aromáticas, como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias, como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, N-etildisopropilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas de metales, como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos de metales, como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, y similares.

35 [0079] La cantidad de base que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (2).

[0080] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, y un disolvente mixto de estos y similares.

[0081] Como catalizador de cobre, se utiliza cobre, cobre halogenado (CuI, CuBr, CuCl y similares), óxido de cobre (CuO) y similares.

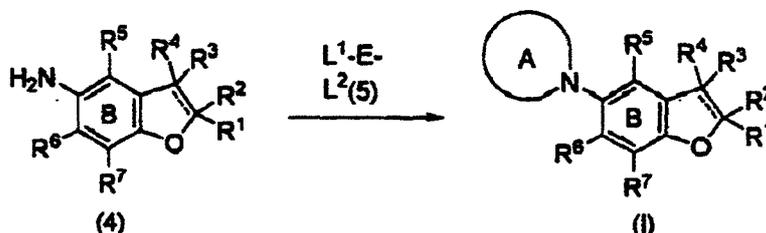
[0082] La cantidad de catalizador de cobre que hay que usar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (2).

[0083] En cuanto al ligando son preferibles las fosfinas. Se utilizan trialquilfosfina, triarilfosfina, trialcoxifosfina y similares. En cuanto al catalizador de paladio, se puede utilizar acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio y similares.

[0084] La cantidad de fosfina que hay que usar es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del compuesto (2). La cantidad de catalizador de paladio que hay que usar es de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (2).

[0085] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora a unas 48 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de alrededor de 0 a unos 150 °C.

Esquema de reacción 2



[0086] En el Esquema de reacción 2, L¹ y L² representan el mismo o diferente grupo saliente, E representa un grupo atómico que constituye el anillo A, excepto el átomo de nitrógeno unido al anillo B del Compuesto (I), y los otros símbolos son como se ha definido anteriormente.

[0087] Según el Esquema de Reacción 2, se hace reaccionar el compuesto (4) con el compuesto (5) representado por la siguiente fórmula:



en presencia de una base, si se desea, para producir el Compuesto (I).

[0088] Los sustituyentes en el anillo B del Compuesto (4), son los mismos que los sustituyentes en el anillo B del Compuesto (I) con el mismo número.

[0089] El Compuesto (5) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según un método conocido *per se*.

[0090] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L¹ y L², se puede mencionar hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C₁₋₅ que puede halogenarse (por ejemplo, metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, triclorometanosulfoniloxi, y similares), arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente y similares.

5 [0091] Como ejemplo del "arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Específicamente se puede mencionar bencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares.

[0092] La cantidad de compuesto (5) que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (4).

10 [0093] En cuanto a la "base", se incluyen sales básicas como por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de hidrógeno de sodio y similares, aminas aromáticas, como piridina, luitidina y similares, aminas terciarias, como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas de metales, como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos de metales, como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, y similares.

[0094] La cantidad de base que hay que usar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del Compuesto (4). Además, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en la co-presencia de sales de amonio cuaternario o yoduros de metal con la base.

20 [0095] Como ejemplo de las "sales cuaternarias de amonio" se puede mencionar, por ejemplo, yoduro de tetrabutilamonio y similares.

[0096] Como ejemplo del "yoduro de metal" se puede mencionar, por ejemplo, yoduro de sodio, yoduro de potasio y similares.

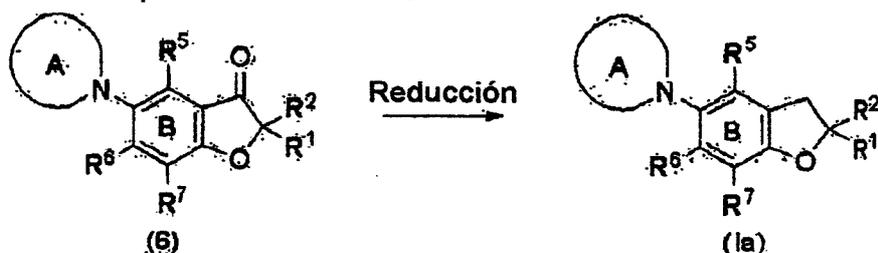
25 [0097] La cantidad de sales cuaternarias de amonio que hay que usar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del compuesto (4).

[0098] La cantidad del yoduro de metal que hay que usar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del compuesto (4).

30 [0099] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol, butanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, y un disolvente mixto de estos y similares.

[0100] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de alrededor de 3 horas a unas 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de unos 20 a unos 150 °C.

Esquema de reacción 3



40

[0101] En el Esquema de reacción 3 los símbolos son como se ha definido arriba.

[0102] El Compuesto (1a) se produce reduciendo el compuesto (6) con un agente reductor según el Esquema de reacción 3.

[0103] Los sustituyentes en el anillo B del Compuesto (6), son los mismos que los sustituyentes en el anillo B del Compuesto (1a) con el mismo número.

5 [0104] En cuanto al "agente reductor", se utilizan hidruros de metal, como borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, complejo de borano-tetrahidrofurano, hidruro de diisobutilo aluminio y similares. Si se desea, se pueden añadir ácidos de Lewis, tales como tetracloruro de titanio o cloruro de aluminio y similares.

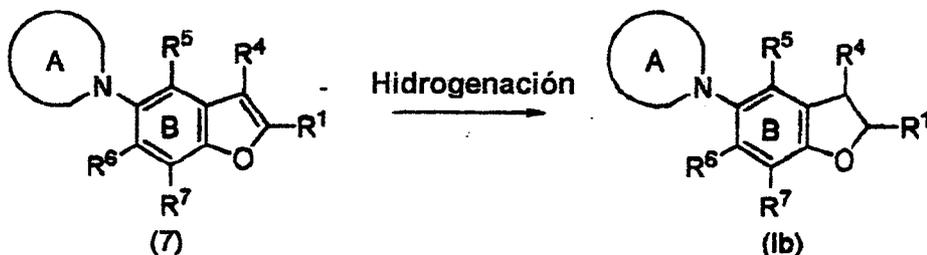
10 [0105] La cantidad del agente reductor que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (6).

[0106] La cantidad de ácidos de Lewis que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (6).

15 [0107] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, y un disolvente mixto de estos y similares.

[0108] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora a unas 48 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de alrededor de 0 a unos 120°C.

Esquema de reacción 4



25 [0109] En el Esquema de reacción 4 los símbolos son como se ha definido arriba.

[0110] El compuesto (1b) se produce poniendo en contacto la reacción de hidrogenación del compuesto (7) en presencia de varios catalizadores bajo atmósfera de hidrógeno según el Esquema de reacción 4.

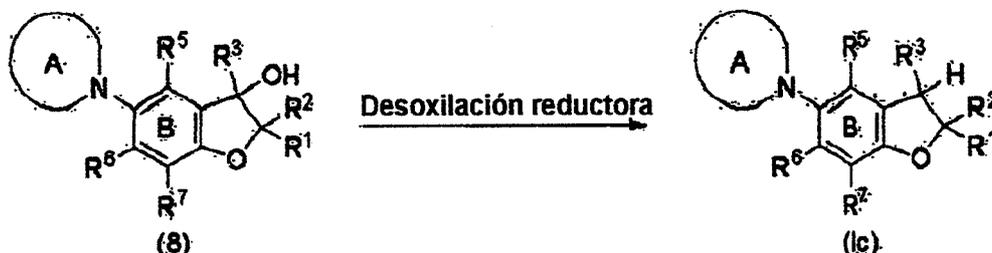
30 [0111] Los sustituyentes en el anillo B del Compuesto (7), son los mismos que los sustituyentes en el anillo B del Compuesto (1b) con el mismo número.

[0112] En cuanto al catalizador que hay que utilizar, se utiliza óxido de platino, carbono activado que se añade con platino, carbono activado que se añade con paladio, níquel, óxido de cobre-cromo, rodio, cobalto, rutenio y similares. La cantidad de catalizador que hay que usar es de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000% en peso, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000% en peso con respecto al compuesto (7).

35 [0113] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, agua o un disolvente mixto de estos y similares.

[0114] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 48 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos a unas 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de 0 a unos 120°C, preferiblemente de unos 20 a unos 80°C.

Esquema de reacción 5



5 [0115] En el Esquema de reacción 5 los símbolos son como se ha definido arriba.

[0116] El compuesto (1c) se produce por desoxilación reductora del compuesto (8), empleando un agente reductor según el Esquema de reacción 5.

[0117] Los sustituyentes en el anillo B del compuesto (8), son los mismos que los sustituyentes en el anillo B del Compuesto (1c) con el mismo número.

10 [0118] En cuanto a la desoxilación reductora se incluye un método de hidrogenación conocido *per se*, un método que utiliza un reactivo de organosilicio (reactivo de alquilsilano y similares) y similares.

[0119] El Compuesto (1c) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (8) con un catalizador de metal bajo atmósfera de hidrógeno según el método de hidrogenación. Si se desea, se puede añadir un catalizador ácido apropiado.

15 [0120] En cuanto al "catalizador de metal" se usa níquel Raney, óxido de platino, paladio metálico, carbono activado que se añade con paladio, y similares. La cantidad de cada "catalizador de metal" que hay que usar es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000% en peso, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 20% en peso con respecto al compuesto (8).

20 [0121] En cuanto al "catalizador ácido" se usan ácidos orgánicos, como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico y similares, ácidos minerales, como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y similares. La cantidad de cada "catalizador ácido" que hay que usar es de aproximadamente 0,1 hasta un exceso de moles en comparación con 1 mol del compuesto (8).

25 [0122] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, agua o un disolvente mixto de estos y similares. La presión de hidrógeno es generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 atm, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 atm. El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 30 48 horas, preferiblemente de alrededor de 1 a 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de 0 a unos 120°C, preferiblemente de unos 20 a unos 80°C.

[0123] En cuanto al método de utilizar un reactivo de organosilización (reactivo de alquilsilano), el Compuesto (1c) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (8) con el reactivo de alquilsilano y ácido.

35 [0124] Los ejemplos del reactivo de alquilsilano incluyen trietilsilano, fenildimetilsilano y similares. La cantidad de "reactivo de alquilsilano" que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 20 moles, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles en comparación con 1 mol del compuesto (8).

[0125] En cuanto al ácido, se usan ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético y similares. La cantidad de ácidos que hay que usar es de aproximadamente 0,1 exceso de moles en comparación con 1 mol del compuesto (8).

40 [0126] Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar ningún disolvente o utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por éteres, como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y

similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, ácidos orgánicos, como ácido trifluoroacético y similares, o un disolvente mixto de estos y similares.

Esquema de reacción 6 (referencia)



5 [0127] En el esquema de reacción 6, R^8 y R^9 son un hidrógeno, o un grupo alquilo inferior que puede sustituirse, y otros símbolos son como se han definido anteriormente.

[0128] El Compuesto (1d) se produce poniendo en contacto la reacción de hidrogenación del compuesto (9) en presencia de varios catalizadores bajo atmósfera de hidrógeno según el Esquema de reacción 6.

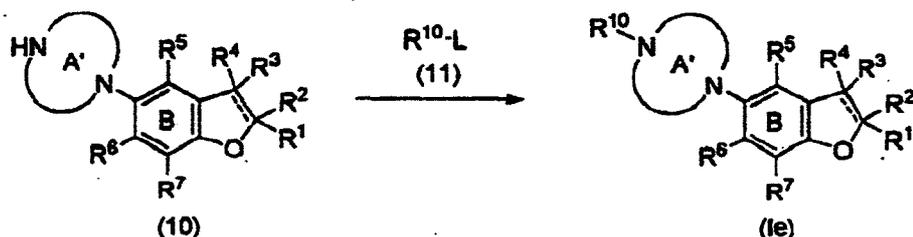
[0129] Los sustituyentes en el anillo B del compuesto (9), son los mismos que los sustituyentes en el anillo B del Compuesto (1d) con el mismo número.

10 [0130] En cuanto al catalizador que hay que utilizar, se utiliza óxido de platino, carbono activado que se añade con platino, carbono activado que se añade con paladio, níquel, óxido de cobre-cromo, rodio, cobalto, rutenio y similares. La cantidad de catalizador que hay que usar es de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000% en peso, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000% en peso con respecto al compuesto (9).

15 [0131] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, agua y similares o un disolvente mixto de estos y similares.

20 [0132] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 48 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos a unas 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de 0 a unos 120°C, preferiblemente de unos 20 a unos 80°C.

Esquema de reacción 7



[0133] En el esquema de reacción 7, L es un grupo saliente, R^{10} es un anillo de benceno o un anillo de heteroarilo que puede sustituirse, y otros símbolos son como se define arriba.

25 [0134] Según el Esquema de reacción 7, el Compuesto (10) se hace reaccionar con benceno y el derivado heterocíclico (11) que está representado por la siguiente fórmula:



30 en presencia de una base, si se desea, para dar el Compuesto (1e). Si es necesario, se puede utilizar un catalizador, como cobre, sal de cobre y similares. Además, según el método descrito en Chemistry Letters 1983, páginas 927 a 928, se puede utilizar un catalizador, como paladio o níquel y similares, y un ligando (por ejemplo, fosfina, piridinas y similares).

[0135] Los sustituyentes en el anillo B del compuesto (10), son los mismos que los sustituyentes en el anillo B del Compuesto (1e) con el mismo número.

[0136] El Compuesto (11) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según un método conocido *per se*.

5 [0137] La cantidad de compuesto (11) que hay que usar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (10).

10 [0138] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L, se puede mencionar un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C₁₋₅ que puede halogenarse (por ejemplo, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, triclorometanosulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente y similares.

15 [0139] Como ejemplo del "arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₅ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico, se puede mencionar bencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares.

20 [0140] En cuanto a la "base", se incluyen sales básicas como por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de hidrógeno de sodio y similares, aminas aromáticas, como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias, como trietilamina, tripropilamina, N-etildisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas de metales, como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos de metales, como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, y similares.

25 [0141] La cantidad de base que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (10).

30 [0142] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, y un disolvente mixto de estos y similares.

35 [0143] Como catalizador de cobre, se utiliza cobre, cobre halogenado (CuI, CuBr, CuCl y similares), óxido de cobre (CuO) y similares.

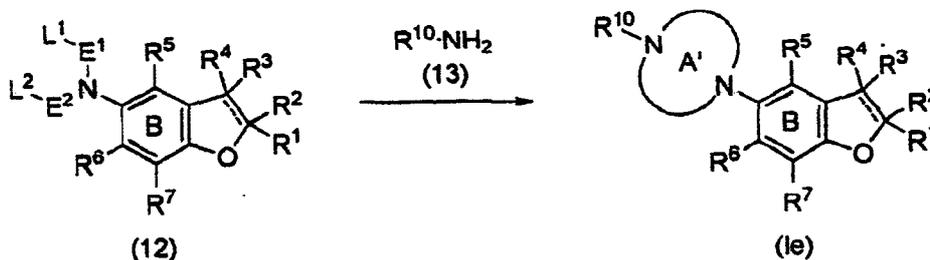
[0144] La cantidad de catalizador de cobre que hay que usar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (10).

40 [0145] En cuanto al ligando son preferibles las fosfinas. Se utilizan trialquilfosfina, triarilfosfina, trialcoxilfosfina y similares. En cuanto al catalizador de paladio, se puede utilizar acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio y similares.

45 [0146] La cantidad de fosfina que hay que usar es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del compuesto (10). La cantidad de catalizador de paladio que hay que usar es de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (10).

50 [0147] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora a unas 48 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de alrededor de 0 a unos 150°C.

Esquema de reacción 8



[0148] En el esquema de reacción 8, L^1 y L^2 , que son iguales o diferentes entre sí, son un grupo saliente, R^{10} es un anillo de benceno o un anillo de heteroarilo que puede sustituirse, E^1 y E^2 son un grupo atómico que constituye el anillo A' excepto los dos átomos de nitrógeno en el Compuesto (1e), y los otros símbolos son como se definen arriba.

- 5 [0149] Según el Esquema de reacción 8, el compuesto (12) se hace reaccionar con el compuesto (13) que está representado por la siguiente fórmula en presencia de una base, si se desea, para dar el Compuesto (1e).



[0150] Los sustituyentes en el anillo B del Compuesto (12), son los mismos que los sustituyentes en el anillo B del Compuesto (1e) con el mismo número.

- 10 [0151] El Compuesto (13) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según un método conocido *per se*.

- 15 [0152] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L^1 y L^2 , se puede mencionar hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfonilo C_{1-5} que puede halogenarse (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, triclorometanosulfonilo, y similares), arilsulfonilo C_{6-10} que puede tener un sustituyente y similares.

- 20 [0153] Como ejemplo del "arilsulfonilo C_{6-10} que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfonilo C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico, se puede mencionar bencenosulfonilo, m-nitrobencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares.

[0154] La cantidad de compuesto (13) que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (12).

- 25 [0155] En cuanto a la "base", se incluyen sales básicas como por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de hidrógeno de sodio y similares, aminas aromáticas, como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias, como trietilamina, tripropilamina, N-etildisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas de metales, como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos de metales, como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, y similares.

[0156] La cantidad de base que hay que usar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (12). Además, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en la co-presencia de sales de amonio cuaternario o yoduros de metal con la base.

- 35 [0157] Como ejemplo de las "sales cuaternarias de amonio" se puede mencionar, por ejemplo, yoduro de tetrabutilamonio y similares.

[0158] Como ejemplo del "yoduro de metal" se puede mencionar, por ejemplo, yoduro de sodio, yoduro de potasio y similares.

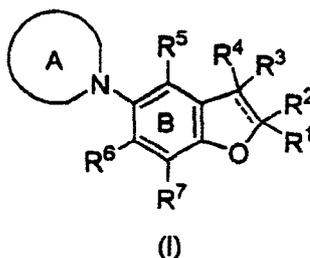
[0159] La cantidad de las sales cuaternarias de amonio que hay que usar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del compuesto (12).

5 [0160] La cantidad del yoduro de metal que hay que usar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del compuesto (12).

10 [0161] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol, butanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, y un disolvente mixto de estos y similares.

15 [0162] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de alrededor de 3 horas a unas 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de alrededor de 20 a unos 150°C.

[0163] Además, los sustituyentes de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 del Compuesto (I) de la presente invención que se representa por la siguiente fórmula y el sustituyente que se une a los átomos que constituyen el anillo A, excepto el átomo de nitrógeno unido al anillo B:



20

se pueden convertir a otros en base a una reacción orgánica general, por ejemplo, una reacción de reducción, una reacción de oxidación, una reacción de sustitución, una reacción de alquilación, una reacción de hidrólisis, una reacción de adición, usando un reactivo de alquil-litio o reactivo de Grignard, una reacción de aldol, una reacción de acoplamiento usando catalizador de paladio, como una reacción de acoplamiento de Suzuki y la reacción de aminación de Buchwald, una reacción de condensación deshidratante como esterificación, amidación y similares, y una reacción de alquilación reductora y similares.

25

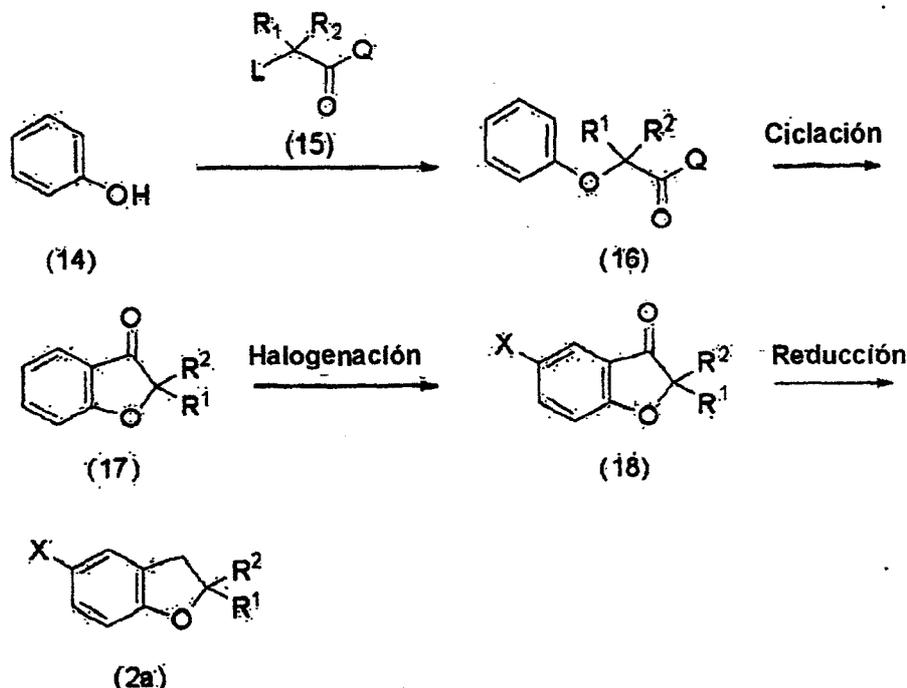
[0164] El producto puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

30

[0165] El Compuesto (2) se produce según los métodos conocidos *per se*, por ejemplo el método descrito en el documento JP-A n.º 5-140142, u otros métodos que son similares a ellos.

[0166] Además, el compuesto (2a), que se incluye en el compuesto (2), también se produce según el método descrito en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 9



[0167] En el esquema de reacción 9, el grupo indicado por -CO-Q es ácido carboxílico o derivados reactivos de los mismos, L es un grupo saliente, X es un átomo de halógeno, y los otros símbolos son como se definen arriba.

5 [0168] El compuesto (16) se produce haciendo reaccionar el compuesto (14) y el compuesto (15) en presencia de una base, si se desea.

[0169] El Compuesto (14) y el Compuesto (15) pueden obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según un método conocido *per se*.

10 [0170] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L, se puede mencionar hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente y similares.

15 [0171] Como ejemplo del "arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares), halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico se puede mencionar bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, p-bromobencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi y similares.

20 [0172] En cuanto a la "base", se incluyen sales básicas como por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de hidrógeno de sodio y similares, aminas aromáticas, como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias, como trietilamina, tripropilamina, N-etildisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas de metales, como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos de metales, como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, y similares.

25 [0173] La cantidad de compuesto (15) que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (14).

30 [0174] La cantidad de base que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (14). Además, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en la co-presencia de sales de amonio cuaternario con la base.

[0175] Como ejemplo de las "sales cuaternarias de amonio" se puede mencionar, por ejemplo, yoduro de tetrabutilamonio y similares.

5 [0176] La cantidad de las sales cuaternarias de amonio que hay que usar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del compuesto (14).

10 [0177] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, cetonas, como acetona, metiletilcetona y similares y un disolvente mixto de estos y similares.

15 [0178] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 96 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora a unas 72 horas. La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de 0 a unos 120°C, preferiblemente de alrededor de 0 a unos 60°C.

[0179] En lugar de la reacción anterior, se puede emplear también la reacción de Mitsunobu [Síntesis, 1981, páginas 1 a 27].

20 [0180] Para la reacción, el compuesto (14) y el compuesto (15) en los que L es OH se hacen reaccionar en presencia de azodicarboxilatos (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo y similares) y fosfinas (por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina y similares).

[0181] La cantidad de compuesto (15) que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (14).

25 [0182] La cantidad de "azodicarboxilatos" y de "fosfinas" que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles, respectivamente, en comparación con 1 mol del compuesto (14).

30 [0183] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, y un disolvente mixto de estos y similares.

35 [0184] El tiempo de reacción es generalmente de unos 5 minutos a unas 48 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos a unas 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de alrededor de 0 a unos 100°C.

40 [0185] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

[0186] El compuesto (17) se produce sometiendo el compuesto (16) a una reacción de ciclación que se conoce en la técnica *per se*.

[0187] En cuanto a la reacción de ciclación, esta se lleva a cabo empleando ácido.

45 [0188] Para la reacción, Q es preferiblemente hidroxilo, halógeno y similares. Según la reacción, el compuesto (16) se hace reaccionar con ácido para obtener el compuesto (17), según se desee.

[0189] En cuanto al "ácido", se usan ácidos de Lewis, como cloruro de aluminio, cloruro de hierro, cloruro de estaño (IV), tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro éter dietílico y similares, ácidos minerales, como ácido polifosfórico, ácido sulfúrico y similares, y ácidos orgánicos, como ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y similares.

- [0190] La cantidad de "ácido" que hay que usar es una cantidad catalítica hasta una cantidad en exceso, preferiblemente de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10 moles, en comparación con 1 mol del compuesto (16).
- 5 [0191] Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar ningún disolvente o utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por disulfuro de carbono, nitroalcanos como nitrometano y similares, nitroarilos como nitrobenzono y similares, carbonos halogenados como diclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,2-diclorobenceno y similares, ácidos orgánicos como ácido acético, ácido trifluoroacético y similares, anhídridos ácidos como anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético y similares, o un disolvente mixto de estos y similares.
- 10 [0192] El tiempo de reacción es generalmente de unos 10 minutos a unas 96 horas, preferiblemente de alrededor de 10 minutos a unas 12 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -70 a unos 200°C, preferiblemente de unos -40 a unos 150°C.
- 15 [0193] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).
- [0194] El compuesto (18) se produce haciendo reaccionar el compuesto (17) con un reactivo de halogenación.
- [0195] En cuanto al "reactivo de halogenación" se usan cloro, bromo, yodo, imidas como
- 20 [0196] imida N-clorosuccínica, imida N-bromosuccínica y similares, aductos de halógeno como tribromuro de benciltrimetilamonio, y similares. La cantidad de reactivo halogenante que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (17).
- 25 [0197] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos como acetónitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo y similares, ácidos orgánicos como ácido acético, ácido propiónico y similares, nitroalcanos como nitrometano y similares, aminas aromáticas como piridina, lutidina, quinolina y similares, o un disolvente mixto de estos, y similares.
- 30 [0198] La reacción se lleva a cabo en presencia de una base, ácido de Lewis o hierro, si se desea.
- 35 [0199] En cuanto a la "base", se pueden mencionar, por ejemplo, sales básicas como carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, carbonato de hidrógeno de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio y similares, aminas aromáticas como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares. La cantidad de base que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10 moles en comparación con 1 mol del compuesto (17).
- 40 [0200] En cuanto al "ácido de Lewis", se puede mencionar cloruro de hierro, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y similares. La cantidad de ácido de Lewis que hay que usar es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (17).
- [0201] La cantidad de "hierro" que hay que usar es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (17).
- 45 [0202] La temperatura de reacción es generalmente de unos -50 a unos 150°C, preferiblemente de unos -20 a unos 100°C. El tiempo de reacción es generalmente de unos 5 minutos a unas 24 horas, preferiblemente de unos 10 minutos a unas 12 horas.
- [0203] El compuesto (2a) se produce haciendo reaccionar el compuesto (18) con un agente reductor.
- [0204] En cuanto al "agente reductor", se utilizan hidruros de metal, como borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, complejo de borano-tetrahidrofurano, hidruro de diisobutil

aluminio y similares. Si se desea, se pueden añadir ácidos de Lewis, tales como tetracloruro de titanio o cloruro de aluminio y similares.

5 [0205] La cantidad del agente reductor que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (18).

[0206] La cantidad de ácidos de Lewis que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (18).

10 [0207] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, y un disolvente mixto de estos y similares.

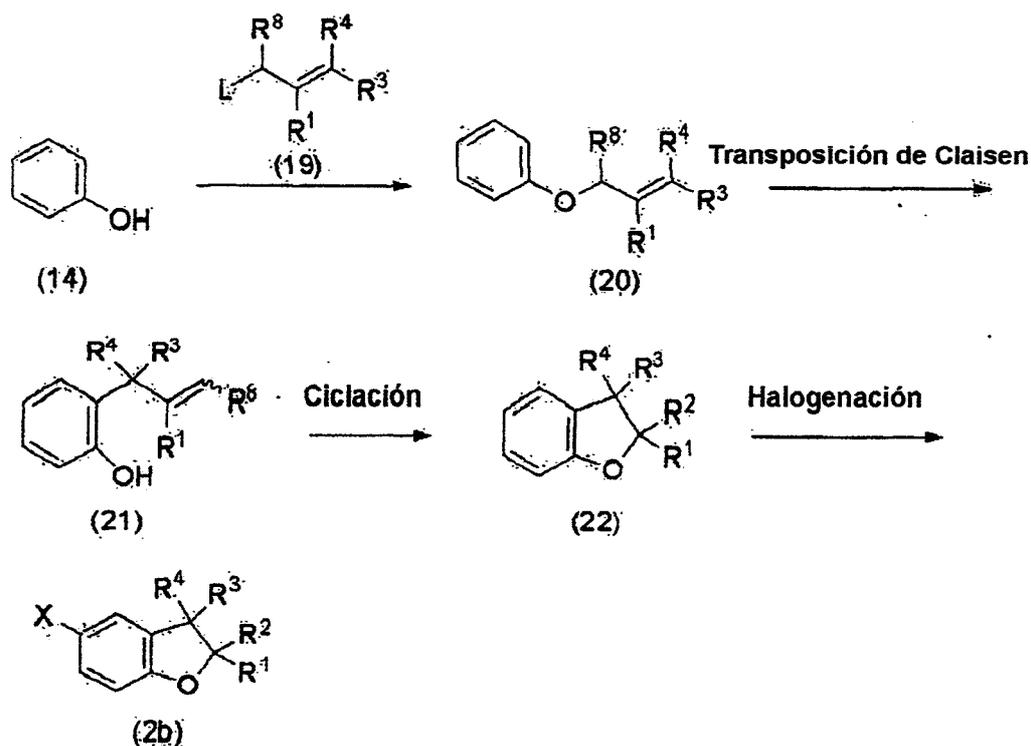
[0208] El tiempo de reacción es generalmente de unos 10 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos a unas 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de unos 20 a unos 120°C.

20 [0209] Además, cuando se sustituye un átomo de halógeno en la posición para del grupo hidroxilo del compuesto (14), el compuesto (2a) se puede producir sin llevar a cabo la halogenación.

[0210] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

25 [0211] Además, el compuesto (2b), que se incluye en el compuesto (2), también se produce según el método descrito en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 10



- [0212] En el Esquema de reacción 10, L es un grupo saliente, X es un átomo de halógeno, R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo que se obtiene mediante la eliminación de un metileno de R², y los otros símbolos son como se definen arriba.
- 5 [0213] El compuesto (20) se produce haciendo reaccionar el compuesto (14) y el compuesto (19) en presencia de una base, si se desea.
- [0214] El Compuesto (14) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según un método conocido *per se*.
- [0215] El Compuesto (19) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según un método conocido *per se*.
- 10 [0216] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L, se puede mencionar hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente y similares.
- [0217] Como ejemplo del "arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico, se puede mencionar bencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares. La cantidad de compuesto (19) que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (14).
- 15 [0218] En cuanto a la "base", se pueden mencionar, por ejemplo, bases inorgánicas incluidos hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, alcóxidos de metales alcalinos como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas de metales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, sales básicas como carbonato de hidrógeno de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de sodio y similares.
- 20 [0219] La cantidad de base que hay que usar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (14).
- 25 [0220] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos como ciclohexano, hexano, benceno, tolueno, xileno y similares, éteres como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico y similares, amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfónica y similares, sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, agua o un disolvente mixto de los mismos, y similares.
- 30 [0221] El tiempo de reacción es generalmente de unos 10 minutos a unas 8 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos a unas 3 horas. La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de 0 a unos 120°C, preferiblemente de unos 25 a unos 100°C.
- 35 [0222] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).
- 40 [0223] El compuesto (21) se produce mediante transposición de Claisen del compuesto (20).
- 45 [0224] Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar ningún disolvente o utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos como ciclohexano, hexano, benceno, tolueno, xileno, mesitileno y similares, ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido acético y similares, éteres como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico y similares, anilinas como N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, o un disolvente mixto de estos y similares.
- 50

- [0225] Además, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo mediante el uso de un catalizador ácido.
- [0226] En cuanto al catalizador ácido, se usan ácidos de Lewis como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y similares.
- 5 [0227] La cantidad de catalizador ácido que hay que usar, en el caso de ácido de Lewis, es generalmente de un 0,1 a unos 20 moles, preferiblemente de un 0,1 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (20).
- [0228] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 24 horas, preferiblemente de alrededor de 1 a 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -70 a unos 300°C, preferiblemente de unos 150 a unos 250°C.
- 10 [0229] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).
- 15 [0230] El compuesto (22) se produce por el cierre del anillo del compuesto (21) utilizando un catalizador ácido. En cuanto al catalizador ácido, se usan ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y similares, ácidos sulfónicos como ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico y similares, ácidos de Lewis como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y similares.
- 20 [0231] La cantidad de catalizador ácido que hay que usar es generalmente de un 0,8 a unos 100 moles, preferiblemente de unos 10 a unos 50 moles en comparación con 1 mol del compuesto (21) para los ácidos minerales. La cantidad de catalizador ácido que hay que usar es generalmente de un 0,01 a unos 20 moles, preferiblemente de un 0,05 a unos 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (21) para los ácidos sulfónicos, por ejemplo.
- 25 [0232] Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar ningún disolvente o utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción. Sin embargo, cuando se utilizan ácidos minerales, este es preferiblemente un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico que incluye alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos saturados, como ciclohexano, hexano y similares, hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico y similares, amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, o agua.
- 30 [0233] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 24 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos a unas 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -78 a unos 200°C, preferiblemente de unos -20 a unos 150°C.
- 35 [0234] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).
- [0235] El compuesto (2b) se produce haciendo reaccionar el compuesto (22) con un reactivo de halogenación.
- 40 [0236] En cuanto al reactivo de halogenación se usan imida N-clorosuccínica, imida N-bromosuccínica y similares, aductos de halógeno como tribromuro de benciltrimetilamonio, y similares. La cantidad de reactivo halogenante que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22).
- 45 [0237] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo y similares, ácidos orgánicos como ácido acético, ácido propiónico y similares, nitroalcanos como nitrometano y similares, aminas aromáticas como pindina, lutidina, quinolina y similares, o un disolvente mixto de estos, y similares.
- 50

[0238] La reacción se lleva a cabo en presencia de una base, ácido de Lewis o hierro, si se desea.

[0239] En cuanto a la "base", se pueden mencionar, por ejemplo, sales básicas como carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, carbonato de hidrógeno de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio y similares, aminas aromáticas como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares. La cantidad de base que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22).

[0240] En cuanto al "ácido de Lewis", se puede mencionar cloruro de hierro, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y similares. La cantidad de ácido de Lewis que hay que usar es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22).

[0241] La cantidad de "hierro" que hay que usar es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22).

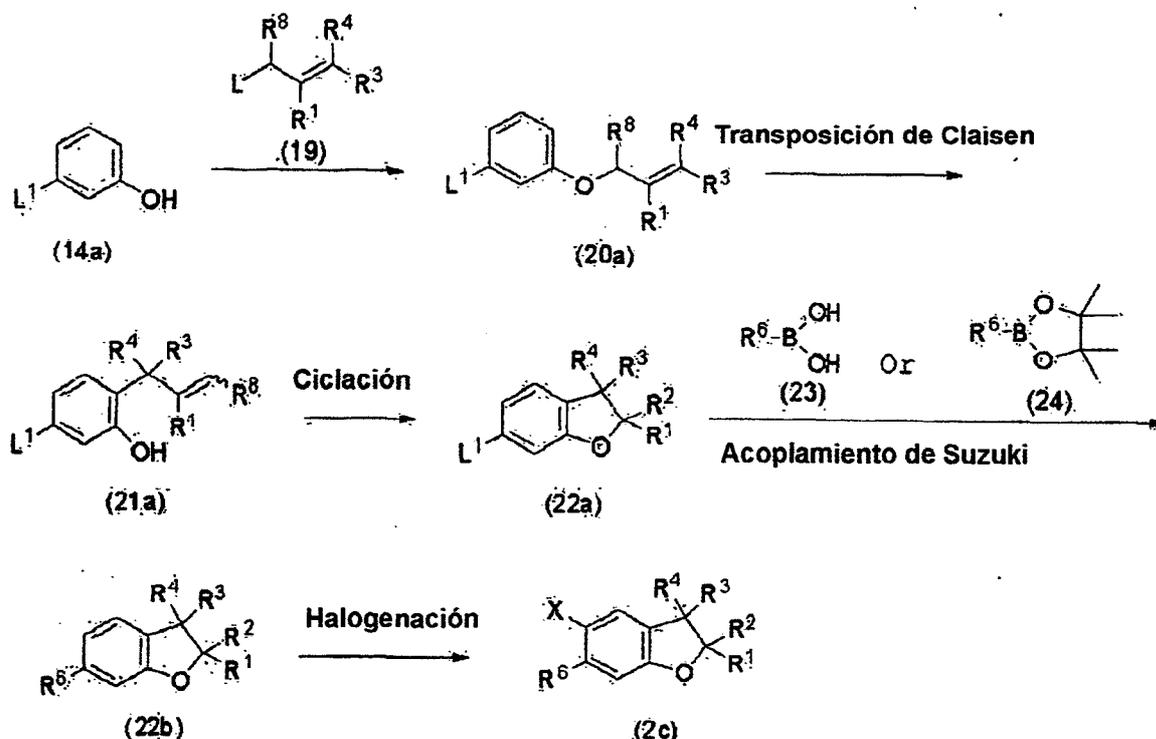
[0242] La temperatura de reacción es generalmente de unos -50 a unos 150°C, preferiblemente de unos -20 a unos 100°C. El tiempo de reacción es generalmente de unos 5 minutos a unas 24 horas, preferiblemente de unos 10 minutos a unas 12 horas.

[0243] Además, cuando se sustituye un átomo de halógeno en la posición para del grupo hidroxilo del compuesto (14), el compuesto (2b) se puede producir sin llevar a cabo la halogenación.

[0244] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

[0245] Además, el compuesto (2c), que se incluye en el compuesto (2), también se produce según el método descrito en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 11



25

[0246] En el Esquema de reacción 11, L y L¹ son un grupo saliente, X es un átomo de halógeno, R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo que se obtiene mediante la eliminación de un metileno de R², y los otros símbolos son como se definen arriba.

[0247] El compuesto (20a) se produce haciendo reaccionar el compuesto (14a) y el compuesto (19) en presencia de una base, si se desea.

[0248] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L, se puede mencionar hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente y similares.

[0249] Como ejemplo del " arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico, se puede mencionar bencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares.

[0250] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L¹, se puede mencionar hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente y similares.

[0251] Como ejemplo del " arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico, se puede mencionar bencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares.

[0252] El Compuesto (14a) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según un método conocido *per se*.

[0253] El Compuesto (19) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según un método conocido *per se*.

[0254] La cantidad de compuesto (19) que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (14a).

[0255] En cuanto a la "base", se pueden mencionar bases inorgánicas incluidos hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, alcoholatos de metales alcalinos como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas de metales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, sales básicas como carbonato de hidrógeno de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de sodio y similares.

[0256] La cantidad de base que hay que usar es de un 0,5 a unos 5,0 moles, preferiblemente de un 1,0 a unos 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (14a).

[0257] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos como ciclohexano, hexano, benceno, tolueno, xileno y similares, éteres como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico y similares, amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, agua o un disolvente mixto de los mismos, y similares.

[0258] El tiempo de reacción es generalmente de unos 10 minutos a unas 8 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos a unas 3 horas. La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de 0 a unos 120°C, preferiblemente de unos 25 a unos 100°C.

[0259] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

[0260] El compuesto (21a) se produce mediante transposición de Claisen del compuesto (20a).

- 5 [0261] Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar ningún disolvente o utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos como ciclohexano, hexano, benceno, tolueno, xileno, mesitileno y similares, ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido acético y similares, éteres como tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico y similares, anilinas como N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, o un disolvente mixto de estos y similares.
- [0262] Además, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo mediante el uso de un catalizador ácido.
- 10 [0263] En cuanto al catalizador ácido, se pueden mencionar ácidos de Lewis como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y similares.
- [0264] La cantidad de catalizador ácido que hay que usar es generalmente de un 0,1 a unos 20 moles, preferiblemente de un 0,1 a unos 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (20a) en el caso de un ácido de Lewis, por ejemplo.
- 15 [0265] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 24 horas, preferiblemente de alrededor de 1 a 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -70 a unos 300°C, preferiblemente de unos 150 a unos 250°C.
- [0266] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).
- 20 [0267] El compuesto (22a) se produce por el cierre del anillo del compuesto (21a) utilizando un catalizador ácido. En cuanto al catalizador ácido, se usan ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y similares, ácidos sulfónicos como ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico y similares, ácidos de Lewis como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y similares.
- 25 [0268] La cantidad de catalizador ácido que hay que usar es generalmente de un 0,8 a unos 100 moles, preferiblemente de unos 10 a unos 50 moles en comparación con 1 mol del compuesto (21a) para el ácido mineral, por ejemplo. La cantidad de catalizador ácido que hay que usar es generalmente de un 0,01 a unos 20 moles, preferiblemente de un 0,05 a unos 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (21a) para los ácidos sulfónicos, por ejemplo.
- 30 [0269] Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar ningún disolvente o utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción. Sin embargo, cuando se utilizan ácidos minerales, este es preferiblemente un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico que incluye alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos saturados, como ciclohexano, hexano y similares, hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres como tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico y similares, amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, o agua.
- 35 [0270] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 24 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos a unas 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -78 a unos 200°C, preferiblemente de unos -20 a unos 150°C.
- [0271] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).
- 40 [0272] El compuesto (22b) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (22a) con el compuesto (23) o el compuesto (24) en un disolvente en condiciones básicas, en presencia de un catalizador de metal de transición.
- 45 [0273] El compuesto (23) y el compuesto (24) pueden obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según un método conocido *per se*.
- 50

- [0274] La cantidad de compuesto (23) o compuesto (24) que hay que usar es de un 0,5 a unos 10 moles, preferiblemente de un 0,9 a unos 3 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22a).
- 5 [0275] En cuanto a la "base" se usan, por ejemplo, sales de carbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares), sales de carbonato de hidrógeno de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de hidrógeno de potasio y similares), hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares), trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, N-etildisopropilamina, trietilendiamina, 4-metilmorfolina y similares.
- 10 [0276] En cuanto al "catalizador de metal de transición" se pueden mencionar catalizadores de paladio [por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, 1,1-bis (difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio y similares] y similares. La cantidad de catalizador de metal de transición que hay que usar es de un 0,001 a unos 3 moles, preferiblemente de un 0,02 a un 0,2 mol en comparación con 1 mol del compuesto (22a).
- 15 [0277] En cuanto al disolvente se utilizan éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos como benceno, tolueno, disulfuro de carbono, ciclohexano, hexano y similares, amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo y similares, se utilizan sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y similares, agua o un disolvente mixto de estos, y similares.
- 20 [0278] La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 250°C, preferiblemente de 50 a 150°C. El tiempo de reacción es generalmente de unos 5 minutos a unas 48 horas, preferiblemente de unos 30 minutos a unas 24 horas.
- [0279] El tiempo de reacción de esta reacción se puede acortar mediante el uso de un aparato de reacción por microondas, etc.
- 25 [0280] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).
- [0281] El compuesto (2c) se produce haciendo reaccionar el compuesto (22b) y un reactivo de halogenación.
- 30 [0282] En cuanto al reactivo de halogenación se usan imida N-clorosuccínica, imida N-bromosuccínica y similares, aductos de halógeno como tribromuro de benciltrimetilamonio, y similares. La cantidad de reactivo halogenante que hay que usar es de un 0,8 a unos 5,0 moles, preferiblemente de un 1,0 a aproximadamente 2,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22b).
- 35 [0283] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo y similares, ácidos orgánicos como ácido acético, ácido propiónico y similares, nitroalcanos como nitrometano y similares, aminas aromáticas como piridina, lutidina, quinolina y similares, o un disolvente mixto de estos, y similares.
- 40 [0284] La reacción se lleva a cabo en presencia de una base, ácido de Lewis o hierro, si se desea.
- 45 [0285] En cuanto a la "base", se pueden mencionar, por ejemplo, sales básicas como carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, carbonato de hidrógeno de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio y similares, aminas aromáticas como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias como como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares. La cantidad de base que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22b).
- 50 [0286] En cuanto al "ácido de Lewis", se puede mencionar cloruro de hierro, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y similares. La cantidad de ácido de Lewis que hay que usar es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22b).

[0287] La cantidad de "hierro" que hay que usar es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22b).

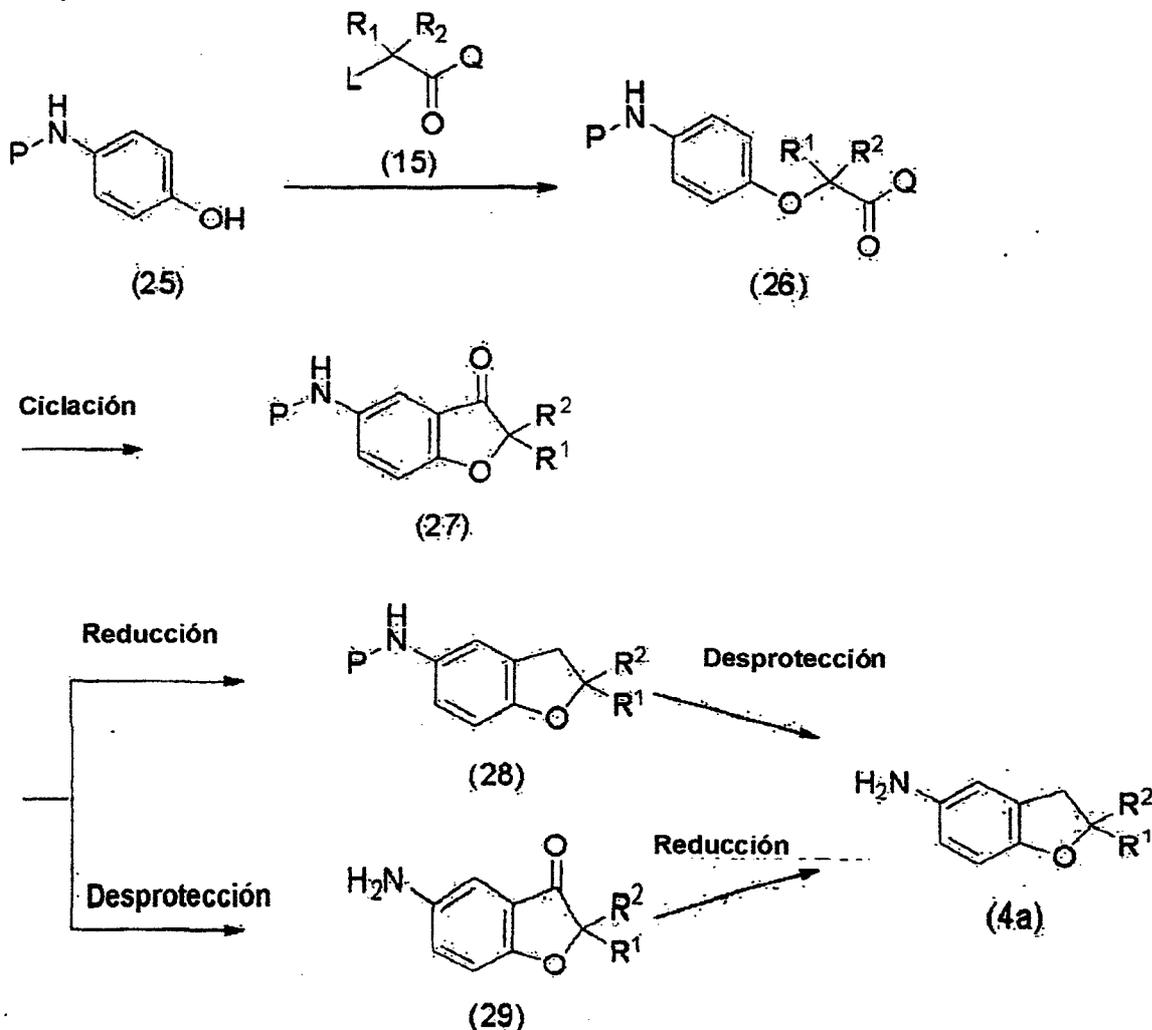
[0288] La temperatura de reacción es generalmente de unos -50 a unos 150°C, preferiblemente de unos -20 a unos 100°C. El tiempo de reacción es generalmente de unos 5 minutos a unas 24 horas, preferiblemente de unos 10 minutos a unas 12 horas.

[0289] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

10 [0290] El compuesto (4) se produce según los métodos conocidos *per se*, o un método similar a ellos.

[0291] El compuesto (4a), que se incluye en el compuesto (4), también se produce según el método descrito en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 12



15 [0292] En el esquema de reacción 12, el grupo indicado por -CO-Q es ácido carboxílico o derivados reactivos de los mismos, P es un grupo protector de un grupo amino, L es un grupo saliente, y los otros símbolos son como se definen arriba.

[0293] El compuesto (26) se produce haciendo reaccionar el compuesto (25) y el compuesto (15) en presencia de una base, si se desea.

[0294] El Compuesto (25) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según los métodos conocidos *per se* y métodos similares a ellos.

[0295] El Compuesto (15) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según un método conocido *per se*.

5 [0296] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L, se puede mencionar hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente y similares.

10 [0297] Como ejemplo del "arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares), halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico se puede mencionar bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, p-bromobencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi y similares.

15 [0298] En cuanto a la "base", se incluyen sales básicas como por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de hidrógeno de sodio y similares, aminas aromáticas, como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias, como trietilamina, tripropilamina, N-etildisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas de metales, como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos de metales, como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, y similares.

20 [0299] La cantidad de compuesto (15) que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (25).

25 [0300] La cantidad de base que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (25). Además, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en la co-presencia de sales de amonio cuaternario con la base.

[0301] Como ejemplo de las "sales cuaternarias de amonio" se puede mencionar, por ejemplo, yoduro de tetrabutilamonio y similares.

30 [0302] La cantidad de las sales cuaternarias de amonio que hay que usar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del compuesto (25).

35 [0303] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, cetonas, como acetona, metiletilcetona y similares o un disolvente mixto de estos y similares.

40 [0304] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 96 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora a unas 72 horas. La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de 0 a unos 120°C, preferiblemente de alrededor de 0 a unos 60°C.

[0305] En lugar de la reacción anterior, se puede emplear también la reacción de Mitsunobu [Síntesis, 1981, páginas 1 a 27].

45 [0306] Para la reacción, el compuesto (25) y el compuesto (15) en los que L es OH se hacen reaccionar en presencia de azodicarboxilatos (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo y similares) y fosfinas (por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina y similares).

50 [0307] La cantidad de compuesto (15) que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (25).

[0308] La cantidad de "azodicarboxilatos" y de "fosfinas" que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles, respectivamente, en comparación con 1 mol del compuesto (25).

5 [0309] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, o un
10 disolvente mixto de estos y similares.

[0310] El tiempo de reacción es generalmente de unos 5 minutos a unas 48 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos a unas 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de alrededor de 0 a unos 100°C.

15 [0311] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

[0312] El compuesto (27) se produce sometiendo el compuesto (26) a una reacción de ciclación que se conoce en la técnica *per se*.

20 [0313] En cuanto a la reacción de ciclación, esta se lleva a cabo empleando ácido.

[0314] Para la reacción, Q es preferiblemente hidroxilo, halógeno y similares. Según la reacción, el compuesto (26) se hace reaccionar con ácido para obtener el compuesto (27), según se desee.

25 [0315] En cuanto al "ácido", se usan ácidos de Lewis, como cloruro de aluminio, cloruro de hierro, cloruro de estaño (IV), tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro éter dietílico y similares, ácidos minerales, como ácido polifosfórico, ácido sulfúrico y similares, y ácidos orgánicos, como ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y similares.

[0316] La cantidad de "ácido" que hay que usar es una cantidad catalítica que exceda la cantidad, preferiblemente de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5 moles, en comparación con 1 mol del compuesto (26).

30 [0317] Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar ningún disolvente o utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por disulfuro de carbono, nitroalcanos como nitrometano y similares, nitroarilos como nitrobenceno y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,2-diclorobenceno y similares, ácidos orgánicos como ácido acético, ácido trifluoroacético y similares, anhídridos ácidos como anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético y similares, o un disolvente mixto de estos y similares.

35 [0318] El tiempo de reacción es generalmente de unos 10 minutos a unas 96 horas, preferiblemente de alrededor de 10 minutos a unas 12 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -70 a unos 200°C, preferiblemente de unos -40 a unos 150 °C.

40 [0319] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

[0320] El compuesto (28) se produce haciendo reaccionar el compuesto (27) con un agente reductor.

45 [0321] En cuanto al "agente reductor", se utilizan hidruros de metal, como borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, complejo de borano-tetrahidrofurano, hidruro de diisobutil aluminio y similares. Si se desea, se pueden añadir ácidos de Lewis, tales como tetracloruro de titanio o cloruro de aluminio y similares.

[0322] La cantidad del agente reductor que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (27).

[0323] La cantidad de ácidos de Lewis que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (27).

5 [0324] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, o un disolvente mixto de estos y similares.

10 [0325] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora a unas 48 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de alrededor de 0 a unos 120°C.

15 [0326] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

[0327] El compuesto (4a) se produce mediante la eliminación del grupo protector del compuesto (28).

20 [0328] En cuanto al método de eliminación de grupo protector, se utilizan métodos conocidos *per se* en la técnica o métodos similares a ellos. Por ejemplo, se utiliza un método de tratamiento con ácido, base, luz UV, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio y similares, o una reacción de reducción.

25 [0329] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

[0330] El compuesto (29) se produce mediante la eliminación del grupo protector del compuesto (27).

30 [0331] En cuanto al método de eliminación de grupo protector, se utilizan métodos conocidos *per se* en la técnica o métodos similares a ellos. Por ejemplo, se utiliza un método de tratamiento con ácido, base, luz UV, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio y similares, o una reacción de reducción.

35 [0332] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

[0333] El compuesto (4a) también se produce haciendo reaccionar el compuesto (29) con un agente reductor.

40 [0334] En cuanto al "agente reductor", se utilizan hidruros de metal, como borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, complejo de borano-tetrahidrofurano, hidruro de diisobutilo aluminio y similares. Si se desea, se pueden añadir ácidos de Lewis, tales como tetracloruro de titanio o cloruro de aluminio y similares.

[0335] La cantidad del agente reductor que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (29).

45 [0336] La cantidad de ácidos de Lewis que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (29).

[0337] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-

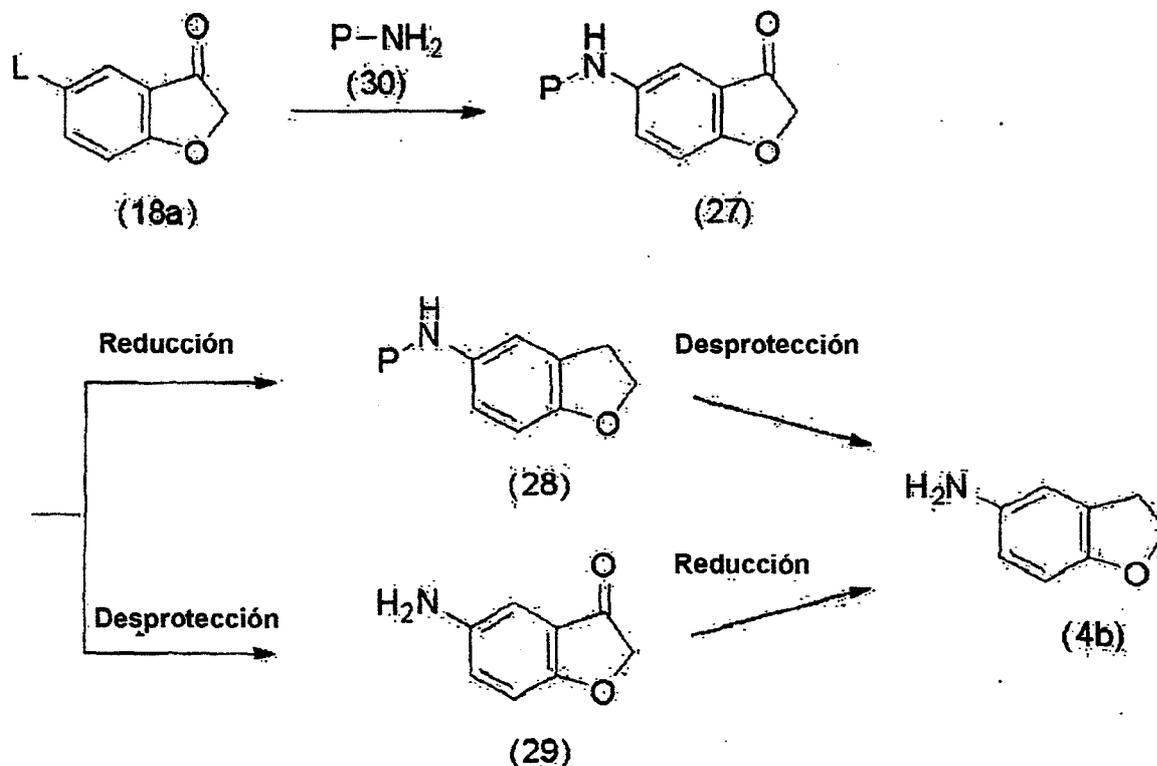
dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, o un disolvente mixto de estos y similares.

5 [0338] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora a unas 48 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de alrededor de 0 a unos 120°C.

10 [0339] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

[0340] El compuesto (4b), que se incluye en el compuesto (4), también se produce según el método descrito en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 13



15

[0341] En el Esquema de reacción 13, L es un grupo saliente, P es un grupo protector de un grupo amino, y otros símbolos son como se ha definido arriba.

20 [0342] El compuesto (27) se produce haciendo reaccionar el compuesto (18a) y el compuesto (30) en presencia de una base, si se desea. Si es necesario, se puede utilizar un catalizador, como cobre, sal de cobre y similares. Además, según el método descrito en Chemistry Letters 1983, páginas 927 a 928, se puede utilizar un catalizador, como paladio o níquel y similares, y un ligando (por ejemplo, fosfina, piridinas y similares).

[0343] El Compuesto (30) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según los métodos conocidos *per se*.

25 [0344] La cantidad de compuesto (30) que hay que usar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (18a).

- [0345] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L, se puede mencionar un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-6} que puede halogenarse (por ejemplo, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, triclorometanosulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{5-10} que puede tener un sustituyente y similares.
- 5 [0346] Como ejemplo del " arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfoniloxi C_{6-10} que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico, se puede mencionar bencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares.
- 10 [0347] En cuanto a la "base", se incluyen sales básicas como por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de hidrógeno de sodio y similares, aminas aromáticas, como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias, como trietilamina, tripropilamina, N-etildisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares,
- 15 amidas de metales, como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos de metales, como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, y similares.
- [0348] La cantidad de base que hay que usar es de un 0,8 a unos 10 moles, preferiblemente de un 1,0 a unos 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (18a).
- 20 [0349] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano,
- 25 cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, o un disolvente mixto de estos y similares.
- [0350] Como catalizador de cobre, se utiliza cobre, cobre halogenado (CuI, CuBr, CuCl y similares), óxido de cobre (CuO) y similares.
- 30 [0351] La cantidad de catalizador de cobre que hay que usar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (18a).
- [0352] En cuanto al ligando son preferibles las fosfinas. Se utilizan trialquilsosfina, triarilsosfina, trialcoxiosfina y similares. En cuanto al catalizador de paladio, se puede utilizar acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio y similares.
- 35 [0353] La cantidad de fosfina que hay que usar es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del compuesto (18a). La cantidad de catalizador de paladio que hay que usar es de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (18a).
- 40 [0354] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora a unas 48 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de alrededor de 0 a unos 150°C.
- [0355] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización,
- 45 destilación, cromatografía y similares).
- [0356] El compuesto (28) se produce haciendo reaccionar el compuesto (27) con un agente reductor.
- 50 [0357] En cuanto al "agente reductor", se utilizan hidruros de metal, como borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, complejo de borano-tetrahidrofurano, hidruro de diisobutil aluminio y similares. Si se desea, se pueden añadir ácidos de Lewis, tales como tetracloruro de titanio o cloruro de aluminio y similares.

- [0358] La cantidad del agente reductor que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (27).
- 5 [0359] La cantidad de ácidos de Lewis que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (27).
- 10 [0360] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, o un disolvente mixto de estos y similares.
- 15 [0361] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora a unas 48 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de alrededor de 0 a unos 120°C.
- 20 [0362] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede separarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).
- [0363] El compuesto (4b) se produce mediante la eliminación del grupo protector del compuesto (28).
- 25 [0364] En cuanto al método de eliminación de grupo protector, se utilizan métodos conocidos *per se* en la técnica o métodos similares a ellos. Por ejemplo, se utiliza un método de tratamiento con ácido, base, luz UV, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio y similares, o una reacción de reducción.
- [0365] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).
- 30 [0366] El compuesto (29) se produce mediante la eliminación del grupo protector del compuesto (27).
- [0367] En cuanto al método de eliminación del grupo protector, se utilizan métodos conocidos *per se* en la técnica o métodos similares a ellos. Por ejemplo, se utiliza un método de tratamiento con ácido, base, luz UV, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio y similares, o una reacción de reducción.
- 35 [0368] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).
- [0369] El compuesto (4b) se produce haciendo reaccionar el compuesto (29) con un agente reductor.
- 40 [0370] En cuanto al "agente reductor", se utilizan hidruros de metal, como borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, complejo de borano-tetrahidrofurano, hidruro de diisobutil aluminio y similares. Si se desea, se pueden añadir ácidos de Lewis, tales como tetracloruro de titanio o cloruro de aluminio y similares.
- 45 [0371] La cantidad del agente reductor que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (29).
- [0372] La cantidad de ácidos de Lewis que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (29).

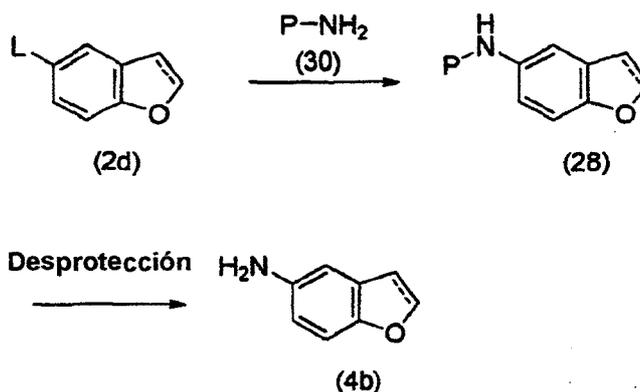
[0373] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, o un disolvente mixto de estos y similares.

[0374] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora a unas 48 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de alrededor de 0 a unos 120°C.

[0375] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

[0376] El compuesto (4b), que se incluye en el compuesto (4), también se produce según el método descrito en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 14



[0377] En el Esquema de reacción 14, L es un grupo saliente, P es un grupo protector de un grupo amino, y otros símbolos son como se ha definido arriba.

[0378] El compuesto (28) se produce haciendo reaccionar el compuesto (2d) y el compuesto (30) en presencia de una base, si se desea. Si es necesario, se puede utilizar un catalizador, como cobre, sal de cobre y similares. Además, según el método descrito en Chemistry Letters 1983, páginas 927 a 928, se puede utilizar un catalizador, como paladio o níquel y similares, y un ligando (por ejemplo, fosfina, piridinas y similares).

[0379] El Compuesto (30) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según los métodos conocidos *per se*.

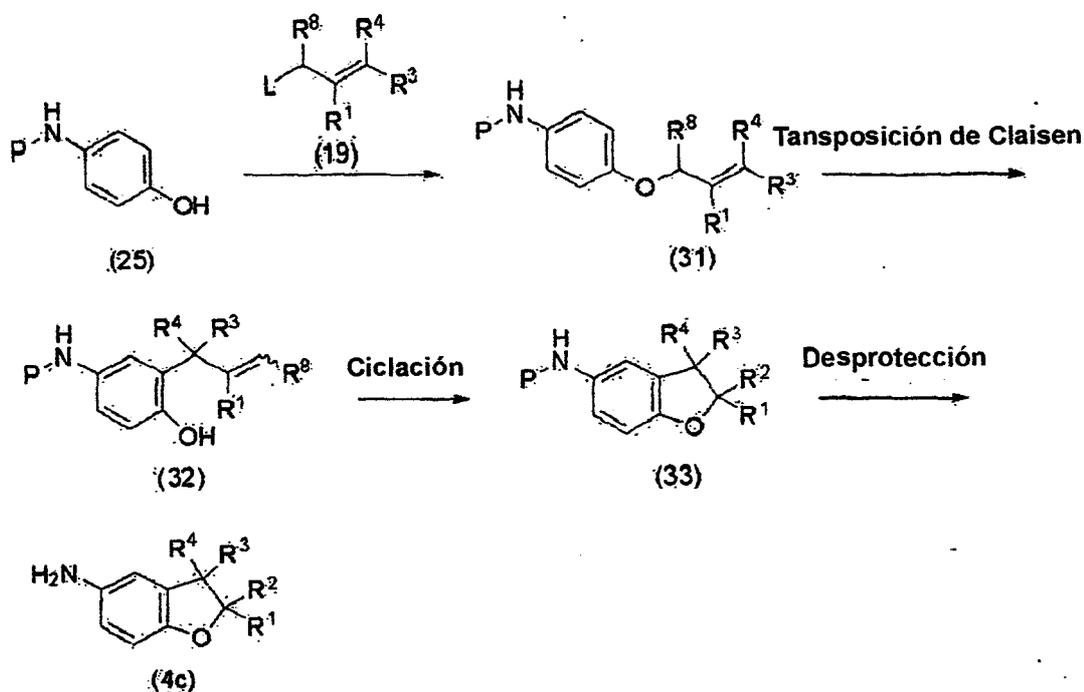
[0380] La cantidad de compuesto (30) que hay que usar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (2d).

[0381] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L, se puede mencionar un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C₁₋₆ que puede halogenarse (por ejemplo, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, triclorometanosulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C₅₋₁₀ que puede tener un sustituyente y similares.

[0382] Como ejemplo del " arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico, se puede mencionar bencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares.

- 5 [0383] En cuanto a la "base", se incluyen sales básicas como por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de hidrógeno de sodio y similares, aminas aromáticas, como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias, como trietilamina, tripropilamina, N-etildisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas de metales, como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos de metales, como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, y similares.
- 10 [0384] La cantidad de base que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (2d).
- 15 [0385] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, o un disolvente mixto de estos y similares.
- 20 [0386] Como catalizador de cobre, se utiliza cobre, cobre halogenado (CuI, CuBr, CuCl y similares), óxido de cobre (CuO) y similares.
- [0387] La cantidad de catalizador de cobre que hay que usar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (2d).
- 25 [0388] En cuanto al ligando son preferibles las fosfinas. Se utilizan trialquilfosfina, triarilfosfina, trialcoxilfosfina y similares. En cuanto al catalizador de paladio, se puede utilizar acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio y similares.
- 30 [0389] La cantidad de fosfina que hay que usar es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del compuesto (2d). La cantidad de catalizador de paladio que hay que usar es de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (2d).
- [0390] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora a unas 48 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de alrededor de 0 a unos 150°C.
- 35 [0391] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).
- [0392] El compuesto (4b) se produce mediante la eliminación del grupo protector del compuesto (28).
- 40 [0393] En cuanto al método de eliminación de grupo protector, se utilizan métodos conocidos *per se* en la técnica o métodos similares a ellos. Por ejemplo, se utiliza un método de tratamiento con ácido, base, luz UV, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio y similares, o una reacción de reducción.
- 45 [0394] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).
- 50 [0395] Además, el compuesto (4c), que se incluye en el compuesto (4), también se produce según el método descrito en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 15



[0396] En el Esquema de reacción 10, L es un grupo saliente, P es un grupo protector de un grupo amino, R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo que se obtiene mediante la eliminación de un metileno de R², y los otros símbolos son como se definen arriba.

[0397] El compuesto (31) se produce haciendo reaccionar el compuesto (25) y el compuesto (19) en presencia de una base, si se desea.

[0398] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L, se puede mencionar hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares), arilsulfonilo C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente y similares.

[0399] Como ejemplo del " arilsulfonilo C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfonilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico, se puede mencionar bencenosulfonilo, m-nitrobencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares.

[0400] El Compuesto (25) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según los métodos conocidos *per se* y métodos similares a ellos.

[0401] El Compuesto (19) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según métodos conocidos *per se*.

[0402] La cantidad de compuesto (19) que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (25).

[0403] En cuanto a la "base", se pueden mencionar, por ejemplo, bases inorgánicas incluidos hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, alcoholatos de metales alcalinos como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas de metales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, sales básicas como carbonato de hidrógeno de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de sodio y similares.

- [0404] La cantidad de base que hay que usar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (25).
- 5 [0405] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos como ciclohexano, hexano, benceno, tolueno, xileno y similares, éteres como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico y similares, amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, agua o un disolvente mixto de los mismos, y similares.
- 10 [0406] El tiempo de reacción es generalmente de unos 10 minutos a unas 8 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos a unas 3 horas. La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de 0 a unos 120°C, preferiblemente de unos 25 a unos 100°C.
- 15 [0407] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).
- [0408] El compuesto (32) se produce mediante transposición de Claisen del compuesto (31).
- 20 [0409] Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar ningún disolvente o utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos como ciclohexano, hexano, benceno, tolueno, xileno, mesitileno y similares, ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido acético y similares, éteres como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico y similares, anilinas como N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, o un disolvente mixto de estos.
- 25 [0410] Además, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo mediante el uso de un catalizador ácido.
- [0411] En cuanto al catalizador ácido, se pueden usar ácidos de Lewis como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y similares.
- 30 [0412] La cantidad de catalizador ácido que hay que usar es generalmente de un 0,1 a unos 20 moles, preferiblemente de un 0,1 a unos 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (20) cuando se usa ácido de Lewis, por ejemplo.
- [0413] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 24 horas, preferiblemente de alrededor de 1 a 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -70 a unos 300°C, preferiblemente de unos 150 a unos 250°C.
- 35 [0414] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).
- 40 [0415] El compuesto (33) se produce por el cierre del anillo del compuesto (32) utilizando un catalizador ácido. En cuanto al catalizador ácido, se usan ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y similares, ácidos sulfónicos como ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico y similares, y ácidos de Lewis como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y similares.
- 45 [0416] La cantidad de catalizador ácido que hay que usar es generalmente de un 0,8 a unos 100 moles, preferiblemente de unos 10 a unos 50 moles en comparación con 1 mol del compuesto (32) para el ácido mineral. La cantidad de catalizador ácido que hay que usar es generalmente de un 0,01 a unos 20 moles, preferiblemente de un 0,05 a unos 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (32) para el ácido sulfónico, por ejemplo.
- 50 [0417] Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar ningún disolvente o utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción. Sin embargo, cuando se utilizan ácidos minerales, este es preferiblemente un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico que incluye alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos saturados, como ciclohexano, hexano y similares, hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres como

tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico y similares, amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfónica y similares, sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, o agua.

5 [0418] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 24 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos a unas 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -78 a unos 200°C, preferiblemente de unos -20 a unos 150°C.

10 [0419] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

[0420] El compuesto (4c) se produce mediante la eliminación del grupo protector del compuesto (33).

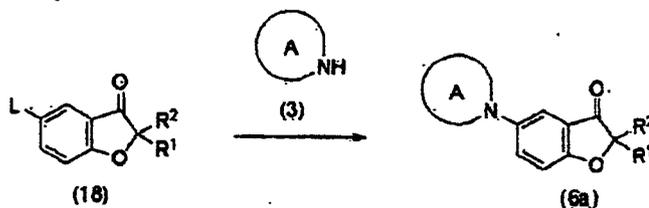
15 [0421] En cuanto al método de eliminación de grupo protector, se utilizan métodos conocidos *per se* en la técnica o métodos similares a ellos. Por ejemplo, se utiliza un método de tratamiento con ácido, base, luz UV, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio y similares, o una reacción de reducción.

20 [0422] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

[0423] El compuesto de referencia (6) se produce según los métodos conocidos *per se* en la técnica, o un método similar a ellos.

[0424] El compuesto de referencia (6a), que se incluye en el compuesto de referencia (6) también puede producirse según el método descrito en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 16



25

[0425] En el Esquema de reacción 16, L es un grupo saliente, y otros símbolos son como se ha definido arriba.

[0426] El Compuesto (3) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según un método conocido *per se*.

30

[0427] El compuesto de referencia (6a) se produce haciendo reaccionar el compuesto (18) y el compuesto (3) en presencia de una base, si se desea. Si es necesario, se puede utilizar un catalizador, como cobre, sal de cobre y similares. Además, según el método descrito en Chemistry Letters 1983, páginas 927 a 928, se puede utilizar un catalizador, como paladio o níquel y similares, y un ligando (por ejemplo, fosfina, piridinas y similares).

35

[0428] La cantidad de compuesto (3) que hay que usar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (18).

[0429] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L, se puede mencionar un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C₁₋₆ que puede halogenarse (por ejemplo, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, triclorometanosulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C₅₋₁₀ que puede tener un sustituyente y similares.

40

[0430] Como ejemplo del "arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo,

isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico, se puede mencionar bencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares.

5 [0431] En cuanto a la "base", se incluyen sales básicas como por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de hidrógeno de sodio y similares, aminas aromáticas, como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias, como trietilamina, tripropilamina, N-etildiisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas de metales, como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos de metales, como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, y similares.

10 [0432] La cantidad de base que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (18).

15 [0433] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, o un disolvente mixto de estos y similares.

20 [0434] Como catalizador de cobre, se utiliza cobre, cobre halogenado (CuI, CuBr, CuCl y similares), óxido de cobre (CuO) y similares.

25 [0435] La cantidad de catalizador de cobre que hay que usar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (18).

[0436] En cuanto al ligando son preferibles las fosfinas. Se utilizan trialquilfosfina, triarilfosfina, trialcoxilfosfina y similares. En cuanto al catalizador de paladio, se puede utilizar acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio y similares.

30 [0437] La cantidad de fosfina que hay que usar es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del compuesto (18).

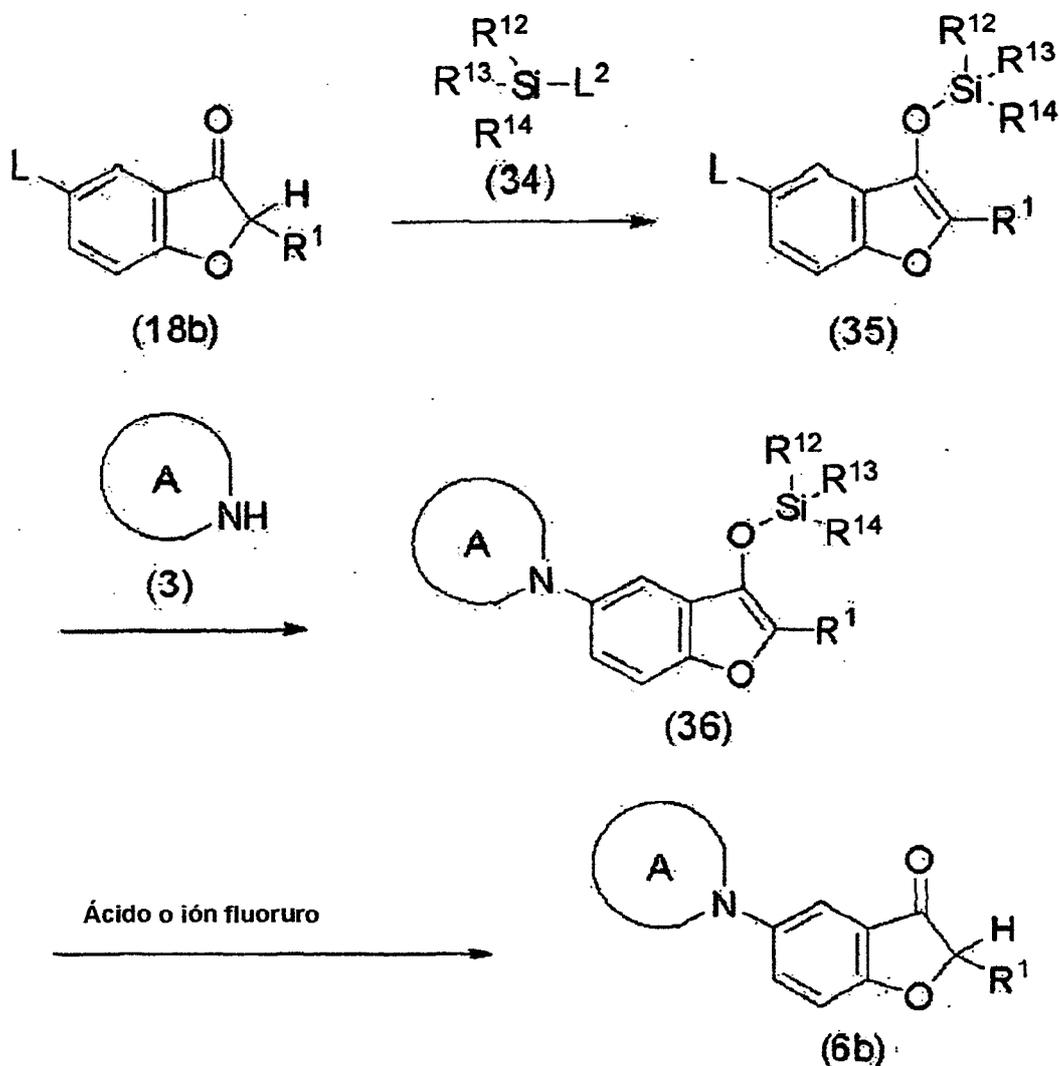
35 [0438] La cantidad de catalizador de paladio que hay que usar es de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (18).

[0439] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora a unas 48 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de alrededor de 0 a unos 150°C.

40 [0440] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

45 [0441] El compuesto de referencia (6b), que se incluye en el compuesto de referencia (6), también puede producirse según el método descrito en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 17



[0442] En el esquema de reacción 17, L y L² son el mismo o diferente grupo saliente, R¹², R¹³ y R¹⁴ son un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo, y los otros símbolos son como se definen arriba.

5 [0443] El compuesto (35) se produce haciendo reaccionar el compuesto (18b) y el compuesto (34) en presencia de una base, si se desea.

[0444] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L, se puede mencionar hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares), arilsulfonilo C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente y similares.

10 [0445] Como ejemplo del "arilsulfonilo C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfonilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico, se puede mencionar bencenosulfonilo, m-nitrobencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares.

15 [0446] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L¹, se puede mencionar hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares), arilsulfonilo C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente y similares.

5 [0447] Como ejemplo del "arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico, se puede mencionar bencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares.

[0448] El Compuesto (34) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según un método conocido *per se*.

10 [0449] En cuanto a la "base", se incluyen sales básicas como por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de hidrógeno de sodio y similares, aminas aromáticas, como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias, como trietilamina, etilisopropilamina, tripropilamina, N-etildisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas de metales, como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos de metales, como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, y similares.

15 [0450] La cantidad de compuesto (34) que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (18b).

20 [0451] La cantidad de base que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (18b).

25 [0452] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos como ciclohexano, hexano, benceno, tolueno, xileno y similares, éteres como tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico y similares, amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfónica y similares, sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, agua o un disolvente mixto de los mismos, y similares.

30 [0453] El tiempo de reacción es generalmente de unos 10 minutos a unas 8 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos a unas 3 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -70 a unos 100°C, preferiblemente de unos -20 a unos 50°C.

[0454] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

35 [0455] El compuesto (36) se produce haciendo reaccionar el compuesto (35) y el compuesto (3) que está representado por la siguiente fórmula:



40 en presencia de una base, si se desea. Si es necesario, se puede utilizar un catalizador, como cobre, sal de cobre y similares. Además, según el método descrito en Chemistry Letters 1983, páginas 927 a 928, se puede utilizar un catalizador, como paladio o níquel y similares, y un ligando (por ejemplo, fosfina, piridinas y similares).

[0456] El Compuesto (3) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según los métodos conocidos *per se*.

45 [0457] La cantidad de compuesto (3) que hay que usar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (35).

[0458] En cuanto a la "base", se incluyen sales básicas como por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de hidrógeno de sodio y similares, aminas aromáticas, como piridina, lutidina y

- similares, aminas terciarias, como trietilamina, tripropilamina, N-etildiisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas de metales, como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos de metales, como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, y similares.
- 5 [0459] La cantidad de base que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (35).
- 10 [0460] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, o un disolvente mixto de estos y similares.
- 15 [0461] Como catalizador de cobre, se utiliza cobre, cobre halogenado (Cu, CuBr, CuCl y similares), óxido de cobre (CuO) y similares.
- [0462] La cantidad de catalizador de cobre que hay que usar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (35).
- 20 [0463] En cuanto al ligando son preferibles las fosfinas. Se utilizan trialkilfosfina, triarilfosfina, trialcóxifosfina y similares. En cuanto al catalizador de paladio, se puede utilizar acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio y similares.
- 25 [0464] La cantidad de fosfina que hay que usar es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del compuesto (35). La cantidad de catalizador de paladio que hay que usar es de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (35).
- 30 [0465] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora a unas 48 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de alrededor de 0 a unos 150°C.
- [0466] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede separarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).
- 35 [0467] El compuesto de referencia (6b) se produce haciendo reaccionar el compuesto (36) con ácido o un ión fluoruro.
- [0468] En cuanto al "ácido" se pueden mencionar ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido alcanfor sulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y similares, ácidos minerales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico y similares, y ácidos de Lewis, como cloruro de zinc, cloruro de aluminio, y similares.
- 40 [0469] La cantidad de ácido que hay que usar es generalmente de un 0,8 a unos 100 moles, preferiblemente de unos 10 a unos 50 moles en comparación con 1 mol del compuesto (36) para los ácidos minerales. La cantidad de ácido que hay que usar es generalmente de un 0,01 a unos 20 moles, preferiblemente de un 0,05 a unos 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (36) para los ácidos sulfónicos, por ejemplo. La cantidad de ácido que hay que usar es generalmente de un 0,1 a unos 20 moles, preferiblemente de un 0,1 a unos 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (36) para los ácidos de Lewis, por ejemplo.
- 45 [0470] El tiempo de reacción es generalmente de unos 5 minutos a unas 24 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos a unas 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -70 a unos 200°C, preferiblemente alrededor de 0 a unos 50°C.
- 50

5 [0471] Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar ningún disolvente o utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción. Sin embargo, cuando se utilizan ácidos minerales, este es preferiblemente un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico que incluye alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos saturados, como ciclohexano, hexano y similares, hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico y similares, amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, o agua.

10 [0472] En cuanto a la fuente del "ión fluoruro" se pueden mencionar fluoruros de amonio como fluoruro de tributilamonio y similares, fluoruros de silicato como difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio y similares, fluoruros metálicos como fluoruro de sodio, fluoruro de potasio y similares.

15 [0473] La cantidad de ión fluoruro que hay que usar es generalmente de un 0,8 a unos 20 moles, preferiblemente de alrededor de 1 a unos 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (36) para los fluoruros de amonio. La cantidad de fuente de iones fluoruros que hay que utilizar es generalmente de un 0,8 a unos 20 moles, preferiblemente de alrededor de 1 a unos 10 moles en comparación con 1 mol del compuesto (36) para los fluoruros de silicato, y de alrededor de 1 a unos 30 moles, preferentemente de alrededor de 1 a unos 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (36) para los fluoruros de metales, por ejemplo.

20 [0474] El tiempo de reacción es generalmente de unos 5 minutos a unas 24 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos a unas 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -70 a unos 200°C, preferiblemente de alrededor de 0 a unos 80°C.

25 [0475] Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar ningún disolvente o utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción. Sin embargo, cuando se utilizan ácidos minerales, este es preferiblemente un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico que incluye alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos saturados, como ciclohexano, hexano y similares, hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico y similares, amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, o agua.

[0476] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

35 [0477] El compuesto de referencia (7) se produce según los métodos conocidos *per se* en la técnica o métodos similares a ellos.

[0478] El compuesto de referencia (7a), que se incluye en el compuesto de referencia (7) también puede producirse según el método descrito en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 18



40 [0479] En el Esquema de reacción 18 los símbolos son como se ha definido arriba.

[0480] El compuesto de referencia (7a) se produce haciendo reaccionar el compuesto de referencia (6b) con un agente reductor.

[0481] En cuanto al "agente reductor", se utilizan hidruros de metal, como borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, complejo de borano-tetrahidrofurano, hidruro de diisobutil aluminio y similares. Si se desea, se pueden añadir ácidos de Lewis, tales como tetracloruro de titanio o cloruro de aluminio y similares.

5 [0482] La cantidad del agente reductor que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (6b).

10 [0483] La cantidad de ácidos de Lewis que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (6b).

15 [0484] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, o un disolvente mixto de estos y similares.

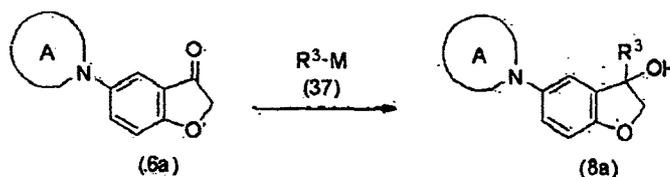
20 [0485] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora a unas 48 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de alrededor de 0 a unos 120°C.

[0486] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

25 [0487] El compuesto de referencia (8) se produce según los métodos conocidos *per se* en la técnica o métodos similares a ellos.

[0488] El compuesto de referencia (8a), que se incluye en el compuesto de referencia (8) también puede producirse según el método descrito en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 19



30 [0489] En el Esquema de reacción 19, M es un metal, y otros símbolos son como se ha definido arriba.

35 [0490] El compuesto organometálico (37), que está representado por la siguiente fórmula, se puede obtener fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según los métodos conocidos *per se*, por ejemplo, el método descrito en Lectures on Experimental Science, editado por la Sociedad Química de Japón, 4ª ed. Vol. 25, publicado por Maruzen Company, Ltd.



[0491] Según el Esquema de reacción 19, el compuesto (8a) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (6a) con el compuesto organometálico (37).

[0492] En cuanto al compuesto organometálico (37), se prefiere un reactivo de Grignard o un reactivo de organolitio.

40 [0493] La cantidad de compuesto (37) que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 30 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 20 moles en comparación con 1 mol del compuesto (6a).

[0494] Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar ningún disolvente o utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno, y similares, éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, o un disolvente mixto de estos y similares.

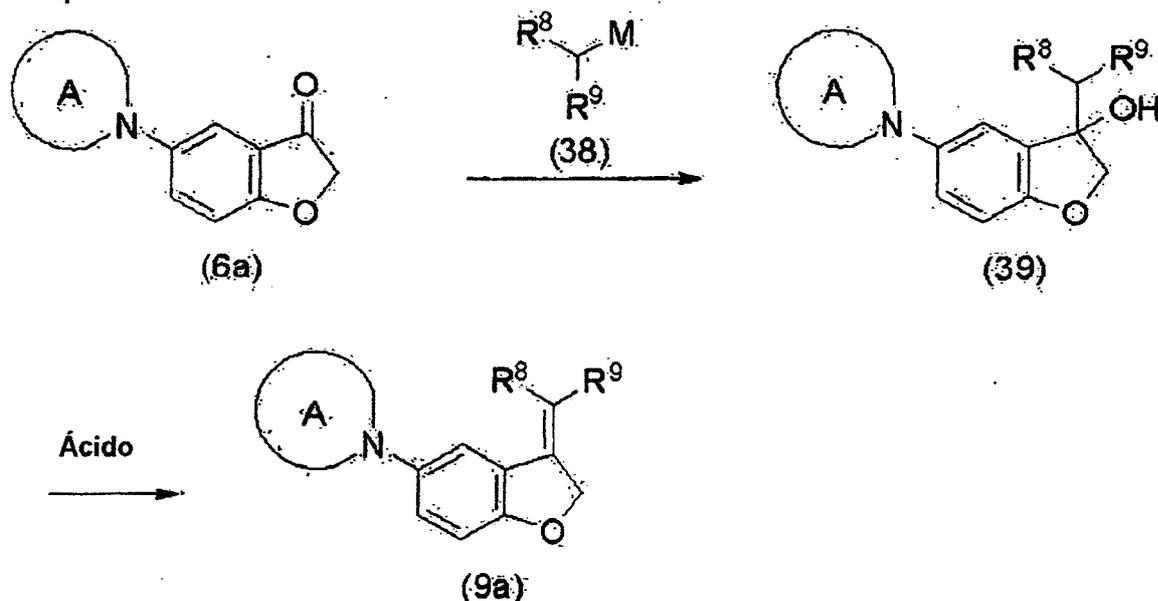
[0495] El tiempo de reacción es generalmente de unos 10 minutos a unas 24 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos a unas 12 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -100 a unos 120°C, preferiblemente de unos -80 a unos 60°C.

[0496] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

[0497] El compuesto (9) se produce según los métodos conocidos *per se* en la técnica o métodos similares a ellos.

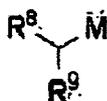
[0498] El compuesto (9a), que se incluye en el compuesto (9) también puede producirse según el método descrito en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 20



[0499] En el esquema de reacción 20, R⁸ y R⁹ son un hidrógeno, o un grupo alquilo inferior que puede sustituirse, M es metal, y otros símbolos son como se definen arriba.

[0500] El compuesto organometálico (38), que está representado por la siguiente fórmula, se puede obtener fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según los métodos conocidos *per se*, por ejemplo, el método descrito en Lectures on Experimental Science, editado por la Sociedad Química de Japón, 4ª ed. Vol. 25, publicado por Maruzen Company, Ltd.



[0501] Según el Esquema de reacción 20, el compuesto (39) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (6a) con el compuesto organometálico (38).

[0502] En cuanto al compuesto organometálico (38), se prefiere un reactivo de Grignard o un reactivo de organolitio.

[0503] La cantidad de compuesto (38) que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 30 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 20 moles en comparación con 1 mol del compuesto (6a).

5 [0504] Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar ningún disolvente o utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno, y similares, éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 10 triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo y similares, carbonos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, o un disolvente mixto de estos.

15 [0505] El tiempo de reacción es generalmente de unos 10 minutos a unas 24 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos a unas 12 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -100 a unos 120°C, preferiblemente de unos -80 a unos 60°C.

[0506] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

20 [0507] El compuesto (9a) se produce mediante la deshidratación del compuesto (39) utilizando ácido.

[0508] En cuanto al "ácido" se pueden mencionar ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y similares, ácidos minerales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico y similares, y ácidos de Lewis, como cloruro de zinc, cloruro de aluminio, y similares.

25 [0509] La cantidad de ácido que hay que usar es generalmente de un 0,8 a unos 100 moles, preferiblemente de unos 10 a unos 50 moles en comparación con 1 mol del compuesto (39) para los ácidos minerales. La cantidad de ácido que hay que usar es generalmente de un 0,01 a unos 20 moles, preferiblemente de un 0,05 a unos 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (39) para los ácidos sulfónicos, por ejemplo. La cantidad de ácidos que hay que usar es generalmente de un 0,1 a unos 20 moles, preferiblemente de un 0,1 a unos 5,0 moles en comparación 30 con 1 mol del compuesto (39) para los ácidos de Lewis, por ejemplo.

[0510] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 24 horas, preferiblemente de alrededor de 1 a 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -70 a unos 300°C, preferiblemente de unos 20 a unos 200°C.

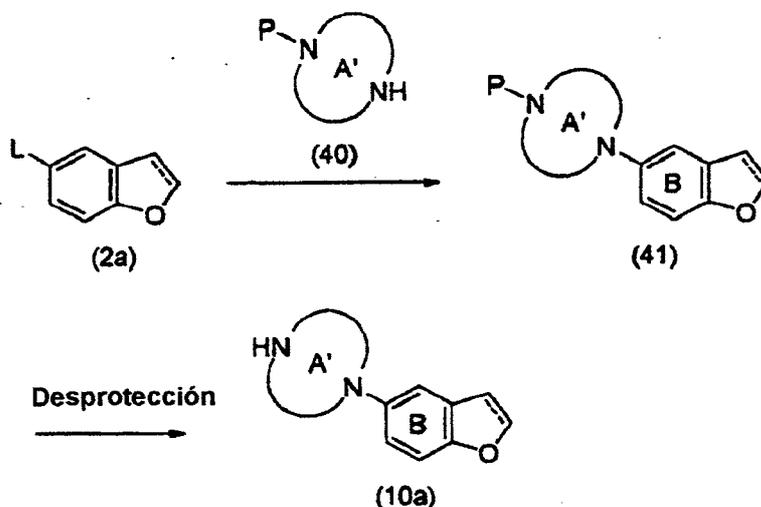
35 [0511] Es ventajoso llevar a cabo la reacción sin utilizar ningún disolvente o utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción. Sin embargo, cuando se utilizan ácidos minerales, este es preferiblemente un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico que incluye alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, hidrocarburos saturados, como ciclohexano, hexano y similares, hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico y similares, amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares, sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, o agua. 40

45 [0512] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

[0513] El compuesto (10) se produce según los métodos conocidos *per se* en la técnica o métodos similares a ellos.

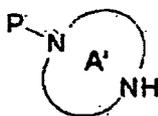
[0514] El compuesto (10a), que se incluye en el compuesto (10) también puede producirse según el método descrito en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 21



[0515] En el Esquema de reacción 21, L es un grupo saliente, P es un grupo protector, y otros símbolos son como se ha definido arriba.

5 [0516] El compuesto (41) se produce haciendo reaccionar el compuesto (2a) y el compuesto (40) que se expresa como en la fórmula anterior según el Esquema de reacción 21, en presencia de una base, si se desea. Si es necesario, se puede utilizar un catalizador, como cobre, sal de cobre y similares. Además, según el método descrito en Chemistry Letters 1983, páginas 927 a 928, se puede utilizar un catalizador, como paladio o níquel y similares, y un ligando (por ejemplo, fosfina, piridinas y similares).



10 [0517] El Compuesto (40) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según los métodos conocidos *per se*.

[0518] La cantidad de compuesto (40) que hay que usar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (2a).

15 [0519] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L, se puede mencionar un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C₁₋₆ que puede halogenarse (por ejemplo, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, triclorometanosulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C₅₋₁₀ que puede tener un sustituyente y similares.

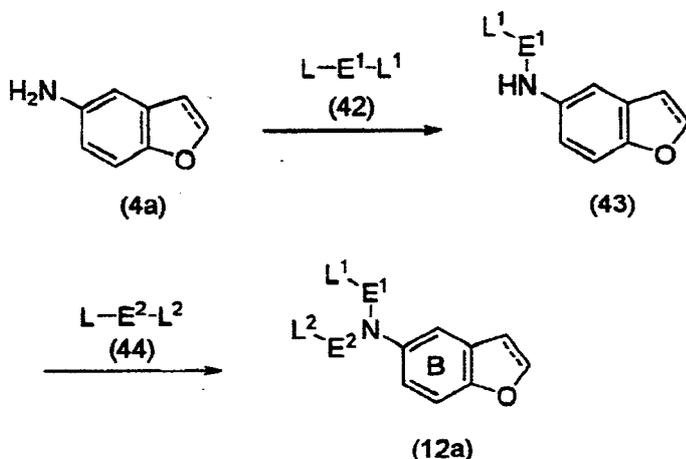
20 [0520] Como ejemplo del "arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico, se puede mencionar bencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares.

25 [0521] En cuanto a la "base", se incluyen sales básicas como por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de hidrógeno de sodio y similares, aminas aromáticas, como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias, como trietilamina, tripropilamina, N-etildisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas de metales, como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos de metales, como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, y similares.

30

- [0522] La cantidad de base que hay que usar es de un 0,8 a unos 10 moles, preferiblemente de un 1,0 a unos 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (2a).
- 5 [0523] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, o un disolvente mixto de estos y similares.
- 10 [0524] Como catalizador de cobre, se utiliza cobre, cobre halogenado (CuI, CuBr, CuCl y similares), óxido de cobre (CuO) y similares.
- [0525] La cantidad de catalizador de cobre que hay que usar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (18).
- 15 [0526] En cuanto al ligando son preferibles las fosfinas. Se utilizan trialquilfosfina, triarilfosfina, trialcoxilfosfina y similares. En cuanto al catalizador de paladio, se puede utilizar acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio y similares.
- 20 [0527] La cantidad de fosfina que hay que usar es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del compuesto (2a). La cantidad de catalizador de paladio que hay que usar es de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (2a).
- 25 [0528] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora a unas 48 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de alrededor de 0 a unos 150°C.
- [0529] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).
- 30 [0530] El compuesto (10a) se produce mediante la eliminación del grupo protector del compuesto (41).
- [0531] En cuanto al método de eliminación de grupo protector, se utilizan métodos conocidos *per se* en la técnica o métodos similares a ellos. Por ejemplo, se utiliza un método de tratamiento con ácido, base, luz UV, hidrazina, fenilhidrazina, N-metiltiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio y similares, o una reacción de reducción.
- 35 [0532] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).
- [0533] El compuesto (12) se produce según los métodos conocidos *per se* en la técnica o métodos similares a ellos.
- 40 [0534] Además, el compuesto (12a), que se incluye en el compuesto (12), también se produce según el método descrito en el siguiente Esquema de reacción.

Esquema de reacción 22



[0535] En el esquema de reacción 22, L, L¹ y L², que son iguales o diferentes entre sí, son un grupo saliente, E¹ y E² son un grupo atómico que constituye el anillo A' excepto los dos átomos de nitrógeno en el compuesto (1e), que se incluye en los compuestos de la presente invención, y los otros símbolos son como se definen arriba.

- 5 [0536] Según el Esquema de reacción 22, el compuesto (4a) se hace reaccionar con el compuesto (42) que está representado por la siguiente fórmula en presencia de una base, si se desea, para dar el Compuesto (43).



[0537] El Compuesto (42) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según los métodos conocidos *per se*.

- 10 [0538] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L, se puede mencionar hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente y similares.

- 15 [0539] Como ejemplo del "arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico, se puede mencionar bencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares.

- 20 [0540] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L¹, se puede mencionar hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), C₆₋₁₀ arilsulfoniloxi que puede tener un sustituyente y similares.

- 25 [0541] Como ejemplo del "arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico, se puede mencionar bencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares.

[0542] L y L¹ pueden ser iguales o diferentes entre sí. Sin embargo, son preferiblemente diferentes entre sí.

[0543] La cantidad de compuesto (42) que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (4a).

- 30 [0544] En cuanto a la "base", se incluyen sales básicas como por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de hidrógeno de sodio y similares, aminas aromáticas, como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias, como trietilamina, tripropilamina, N-etildisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares,

amidas de metales, como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos de metales, como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, y similares.

[0545] La cantidad de base que hay que usar es de un 0,5 a unos 10,0 moles, preferiblemente de un 1,0 a unos 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (4a). Además, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en la co-presencia de sales de amonio cuaternario o yoduros de metal con la base.

[0546] Como ejemplo de las "sales cuaternarias de amonio" se puede mencionar yoduro de tetrabutilamonio y similares, por ejemplo.

[0547] Como ejemplo del "yoduro de metal" se puede mencionar, por ejemplo, yoduro de sodio, yoduro de potasio y similares.

[0548] La cantidad de las sales cuaternarias de amonio que hay que usar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del compuesto (4a).

[0549] La cantidad del yoduro de metal que hay que usar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del compuesto (4a).

[0550] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol, butanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetil y similares, o un disolvente mixto de estos y similares.

[0551] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de unas 3 horas a unas 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de unos 20 a unos 150°C.

[0552] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

[0553] El compuesto (43) se hace reaccionar con el compuesto (44) que está representado por la siguiente fórmula en presencia de una base, si se desea, para dar el Compuesto (12a).



[0554] El Compuesto (44) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según los métodos conocidos *per se*.

[0555] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L, se puede mencionar hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente y similares.

[0556] Como ejemplo del "C₆₋₁₀ arilsulfoniloxi que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico, se puede mencionar bencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares.

[0557] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L², se puede mencionar hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), C₆₋₁₀ arilsulfoniloxi que puede tener un sustituyente y similares.

[0558] Como ejemplo del "arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente", se puede mencionar C₆₋₁₀ arilsulfoniloxi que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi,

etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico, se puede mencionar bencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares.

[0559] L y L² pueden ser iguales o diferentes entre sí. Sin embargo, son preferiblemente diferentes entre sí.

5 [0560] La cantidad de compuesto (44) que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (43).

10 [0561] En cuanto a la "base", se incluyen sales básicas como por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de hidrógeno de sodio y similares, aminas aromáticas, como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias, como trietilamina, tripropilamina, N-etildisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas de metales, como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos de metales, como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, y similares.

15 [0562] La cantidad de base que hay que usar es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (43). Además, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en la co-presencia de sales de amonio cuaternario o yoduros de metal con la base.

20 [0563] Como ejemplo de las "sales cuaternarias de amonio" se puede mencionar, por ejemplo, yoduro de tetrabutilamonio y similares.

[0564] Como ejemplo del "yoduro de metal" se puede mencionar, por ejemplo, yoduro de sodio, yoduro de potasio y similares.

25 [0565] La cantidad de sales cuaternarias de amonio que hay que usar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del compuesto (43).

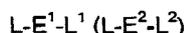
[0566] La cantidad del yoduro de metal que hay que usar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del compuesto (43).

30 [0567] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol butanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, y un disolvente mixto de estos y similares.

[0568] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de unas 3 horas a unas 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de unos 20 a unos 150°C.

40 [0569] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

45 [0570] Cuando, L¹ es idéntico a L², y E¹ es idéntico a E², el compuesto (4a) se hace reaccionar con el compuesto (42) (= compuesto (44)) que está representado por la siguiente fórmula en presencia de una base, si se desea, para dar el Compuesto (12a).



[0571] El compuesto (42) (= compuesto (44)) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según los métodos conocidos *per se*.

[0572] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L, se puede mencionar hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente y similares.

5 [0573] Como ejemplo del "arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico, se puede mencionar bencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares.

10 [0574] Como ejemplo del "grupo saliente", que se indica con L¹ (=L²), se puede mencionar hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente y similares.

15 [0575] Como ejemplo del "arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener un sustituyente", se puede mencionar arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) y nitro y similares. Como ejemplo específico, se puede mencionar bencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares.

[0576] L y L¹ (=L²) pueden ser iguales o diferentes entre sí. Sin embargo, son preferiblemente diferentes entre sí.

[0577] La cantidad de compuesto (42) (= compuesto (44)) que hay que usar es de un 1,5 a unos 10,0 moles, preferiblemente de un 2,0 a unos 4,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (4a).

20 [0578] En cuanto a la "base", se incluyen sales básicas como por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de hidrógeno de sodio y similares, aminas aromáticas, como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias, como trietilamina, tripropilamina, N-etildiisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, amidas de metales, como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares, alcóxidos de metales, como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, y similares.

[0579] La cantidad de base que hay que usar es de alrededor de 1 a unos 20,0 moles, preferiblemente de unos 2,0 a unos 6,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (4a). Además, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en la co-presencia de sales de amonio cuaternario o yoduros de metal con la base.

30 [0580] Como ejemplo de "sales cuaternarias de amonio" se puede mencionar, por ejemplo, yoduro de tetrabutilamonio y similares.

[0581] Como ejemplo de "yoduros de metal" se puede mencionar, por ejemplo, yoduro de sodio, yoduro de potasio y similares.

35 [0582] La cantidad de sales cuaternarias de amonio que hay que usar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del compuesto (4a).

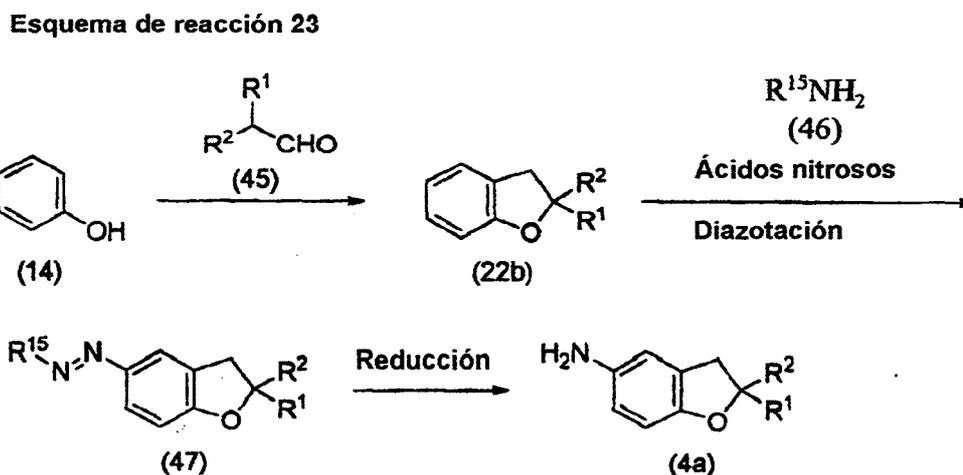
[0583] La cantidad del yoduro de metal que hay que usar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mol en comparación con 1 mol del compuesto (4a).

40 [0584] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol, butanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, y un disolvente mixto de estos y similares.

45 [0585] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de alrededor de unas 3 horas a unas 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de unos 20 a unos 150°C.

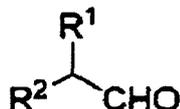
[0586] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

- 5 [0587] El compuesto (4a), que se incluye en el compuesto (4), también se produce según el método descrito en el siguiente Esquema de reacción.



- 10 [0588] En el Esquema de reacción 23, R^{15} es un grupo arilo $\text{C}_6\text{-}_{10}$ que puede tener 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan entre alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares) halógeno y nitro, y otros símbolos son como se definen arriba.

[0589] Según el Esquema de reacción 23, el compuesto (14) se hace reaccionar con el compuesto (45) que está representado por la siguiente fórmula en presencia de un ácido, si se desea, para dar el compuesto (22b).



- 15 [0590] El Compuesto (14) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según los métodos conocidos *per se*.

[0591] El Compuesto (45) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según los métodos conocidos *per se*.

- 20 [0592] La cantidad de compuesto (45) que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (14).

- 25 [0593] En cuanto al "ácido" se pueden mencionar ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y similares, ácidos minerales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico y similares, y ácidos de Lewis, como cloruro de zinc, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio, y similares.

- 30 [0594] La cantidad de ácido que hay que usar es generalmente de un 0,1 a unos 100 moles, preferiblemente de un 0,2 a unos 50 moles en comparación con 1 mol del compuesto (14) para los ácidos minerales. La cantidad de ácido que hay que usar es generalmente de un 0,01 a unos 20 moles, preferiblemente de un 0,05 a unos 5 moles en comparación con 1 mol del compuesto (14) para los ácidos orgánicos, por ejemplo. La cantidad de ácidos que hay que usar es generalmente de un 0,1 a unos 20 moles, preferiblemente de un 0,1 a unos 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (39) para los ácidos de Lewis, por ejemplo.

5 [0595] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol butanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano, heptano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, y un disolvente mixto de estos y similares.

10 [0596] El tiempo de reacción es generalmente de unos 10 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora a unas 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de unos 20 a unos 150°C.

[0597] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

15 [0598] Se hace reaccionar sal de diazonio, que se prepara a partir del compuesto (46) representado por la siguiente fórmula y ácidos nitroso en una solución ácida, con el compuesto (22b) para dar el compuesto (47).



[0599] El Compuesto (46) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse según los métodos conocidos *per se*.

20 [0600] La cantidad de compuesto (46) que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22b).

[0601] Como "ácidos nitroso" se puede usar ácido nitroso, nitrito de sodio, nitrito de potasio, nitrito de etilo, nitrito de amilo, nitrito de isoamilo, etc.

25 [0602] La cantidad de ácidos nitrosos que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22b).

[0603] Los ejemplos de "ácido" incluyen el ácido clorhídrico y ácido bromhídrico. La cantidad de ácido que hay que usar es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 moles en comparación con 1 mol del compuesto (22b).

30 [0604] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por agua, alcoholes como metanol, etanol, propanol, butanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, ácidos orgánicos como ácido acético, ácido trifluoroacético y similares, o un disolvente mixto de estos y similares.

35

40 [0605] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de unas 3 horas a unas 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de unos 20 a unos 150°C.

[0606] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).

45 [0607] El compuesto (47) se somete a reducción catalítica en atmósfera de hidrógeno usando un catalizador de metal para dar el compuesto (4a). Si se desea, se puede añadir al mismo un ácido adecuado.

[0608] Como "catalizador de metal" se puede usar níquel Raney, óxido de platino, el metal paladio, paladio con carbón activado, etc.

- [0609] La cantidad del "catalizador de metal" que hay que usar es de alrededor de un 1 a un 1000 % en peso, preferiblemente de un 5 a un 20 % en peso con respecto al compuesto (47).
- 5 [0610] Como "ácido", se pueden utilizar ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido p-toluenosulfónico, ácidos minerales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, etc. La cantidad de "catalizador ácido" que hay que usar es de aproximadamente 0,1 hasta una cantidad en exceso en comparación con 1 mol del compuesto (47).
- 10 [0611] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, agua o un disolvente mixto de estos y similares. La presión de hidrógeno es generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 atm, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 atm.
- 15 [0612] El tiempo de reacción es generalmente de unos 30 minutos a unas 48 horas, preferiblemente de alrededor de 1 hora a unas 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de 0 a unos 120°C, preferiblemente de unos 20 a unos 80°C.
- [0613] El compuesto (4a) también puede producirse reduciendo el compuesto (47) con un agente reductor.
- 20 [0614] Como "agente reductor" se usa hidrosulfito de sodio o hidruros de metales como borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, complejo de borano-tetrahidrofurano, hidruro de diisobutilaluminio y similares, o metales como hierro, zinc, dicloruro de estaño y similares, etc.
- [0615] La cantidad de "hidrosulfito de sodio" que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (47).
- 25 [0616] La cantidad de "hidruros de metal" que hay que usar es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10,0 moles, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 moles en comparación con 1 mol del compuesto (47).
- [0617] La cantidad de "metales" que hay que usar es, generalmente, de alrededor de 0,8 a unos 20 moles, preferiblemente de alrededor de 1,0 a unos 10 moles en comparación con 1 mol del compuesto (47). Si se desea, se puede añadir al mismo un ácido.
- 30 [0618] Los ejemplos de "ácido" incluyen ácidos orgánicos como ácido fórmico y ácido acético, ácidos minerales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, etc. La cantidad del ácido que hay que usar es generalmente de alrededor de 1 a unos 1000 moles en comparación con 1 mol del compuesto (47).
- 35 [0619] Es ventajoso llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente inerte para la reacción. Este disolvente, aunque no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, está ejemplificado, preferiblemente, por agua, alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares, éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos, como benceno, tolueno, ciclohexano, hexano y similares, amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, nitrilos, como acetonitrilo, propionitrilo y similares, sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y similares, o un disolvente mixto de estos y similares.
- 40 [0620] El tiempo de reacción es generalmente de unos 10 minutos a unas 72 horas, preferiblemente de alrededor de 30 minutos a unas 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de unos -20 a unos 200°C, preferiblemente de unos 20 a unos 120°C.
- 45 [0621] El producto puede ser utilizado para la siguiente reacción como una solución de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, puede aislarse de la mezcla de reacción según un método generalmente conocido en la técnica, y se puede purificar fácilmente por medios comunes para la separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía y similares).
- [0622] El compuesto (I) producido por dicho método puede aislarse y purificarse por un medio de separación típico como recristalización, destilación, cromatografía, etc.

5 [0623] Cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un isómero de rotación, estos también están comprendidos en el compuesto (I) y pueden obtenerse como un único producto según unos métodos de síntesis y de separación conocidos *per se* (por ejemplo, concentración, extracción con disolvente, cromatografía en columna, recristalización, etc). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, el isómero óptico resuelto a partir de este compuesto está también comprendido en el compuesto (I).

[0624] El isómero óptico puede producirse por un método conocido *per se*. Para ser específicos, se utiliza un intermediario sintético ópticamente activo, o el racemato final se somete a resolución óptica según un método convencional para dar un isómero óptico.

10 [0625] El método de resolución óptica puede ser un método conocido *per se*, como un método de recristalización fraccionada, un método de columna quirral, un método de diastereoisómeros, etc.

1) Método de recristalización fraccionada

15 [0626] Se trata de un método en el que se forma una sal de un racemato con un compuesto ópticamente activo (por ejemplo, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-mandélico, ácido (+)-tartárico, ácido (-)- tartárico, (+)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, cinconina, (-)-cinconidina, brucina, etc.), que es separado por un método de recristalización fraccionada, y si se desea, se obtiene un isómero óptico libre mediante una etapa de neutralización.

2) Método de columna quirral

20 [0627] Se trata de un método en el que un racemato o una sal de este se aplica a una columna para la separación de un isómero óptico (una columna quirral) para permitir la separación. En el caso de una cromatografía líquida, por ejemplo, se añade una mezcla de isómeros ópticos a una columna quirral como ENANTIO-OVM (fabricada por Tosoh Corporation), serie CHIRAL (fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.) y similares, y se desarrolla con agua, diversos tampones (por ejemplo, tampón de fosfato, etc.) y disolventes orgánicos (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina, etc.) solos o mezclados para separar el isómero óptico. En el caso de una cromatografía de gases, por ejemplo, se usa una columna quirral como CP-Chirasil-DeX CB (fabricada por GL Sciences Inc.) y similares para permitir la separación.

25 3) Método diastereomérico

30 [0628] Se trata de un método en el que se prepara una mezcla racémica en una mezcla diastereomérica por reacción química con un reactivo ópticamente activo, que está formado en una sola sustancia por un medio de separación típico (por ejemplo, una recristalización fraccionada, un método de cromatografía, etc.) y similares, y se somete a un tratamiento químico como reacción de hidrólisis y similares, para separar un resto reactivo ópticamente activo, con lo que se obtiene un isómero óptico. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) contiene hidroxilo, o un grupo funcional amino primario o secundario en la molécula, el compuesto y un ácido orgánico ópticamente activo (por ejemplo, MTPA [ácido α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacético], ácido (-)-mentoxiacético, etc.) y similares se someten a reacción de condensación para dar los diastereómeros en forma de éster o en forma de amida, respectivamente. Cuando el Compuesto (I) tiene un grupo ácido carboxílico, este compuesto y una amina ópticamente activa o un reactivo de alcohol se someten a reacción de condensación para dar los diastereómeros en forma de amida o en forma de éster, respectivamente. El diastereómero separado se convierte a un isómero óptico del compuesto original, aplicándolo a la hidrólisis ácida o hidrólisis básica.

[0629] El Compuesto (I) puede estar en forma de un cristal.

40 [0630] El cristal del Compuesto (I) se puede producir por cristalización del Compuesto (I) según un método de cristalización conocido *per se*.

[0631] En la presente memoria, los ejemplos del método de cristalización incluyen un método de cristalización a partir de una solución, un método de cristalización a partir de vapor, un método de cristalización a partir de masas fundidas y similares.

45 [0632] El "método de cristalización a partir de una solución" puede ser típicamente un método de cambio de un estado no saturado a un estado sobresaturado por diferentes factores que intervienen en la solubilidad de los compuestos (composición del disolvente, pH, temperatura, concentración iónica, estado redox, etc.) o la cantidad de disolvente. Para ser específicos, se puede mencionar, por ejemplo, un método de concentración, un método de enfriamiento lento, un método de reacción (un método de difusión, un método de electrolisis), un método de crecimiento hidrotérmico, un método de flujo y similares. Los ejemplos del disolvente que hay que usar incluyen hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, etc), hidrocarburos saturados (por ejemplo, hexano, heptano, ciclohexano, etc), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc),

5 cetonas (por ejemplo, acetona, etc), sulfóxidos (por ejemplo, sulfóxido de dimetilo, etc), amidas de ácidos (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, etc), ésteres (por ejemplo, etilacetato, etc), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, etc), agua y similares. Estos disolventes son utilizados solos o en combinación de dos o más en una relación adecuada (por ejemplo, 1:1 a 1:100 (una relación de volumen)). Dependiendo de la necesidad, también se pueden utilizar cristales de siembra.

[0633] El "método de cristalización a partir de vapor" puede ser, por ejemplo, un método de vaporización (un método con un tubo sellado, un método con corriente de gas), un método de reacción en fase gaseosa, un método de transporte químico y similares.

10 [0634] El "método de cristalización de las masas fundidas" puede ser, por ejemplo, un método de congelación normal (un método Czochralski, un método de gradiente de temperatura y un método Bridgman, etc), un método de fusión por zonas (método de nivelación de una zona y un método con una zona flotante, etc), un método de crecimiento especial (un método VLS y un método de epitaxia de fase líquida, etc) y similares.

15 [0635] Los ejemplos preferibles del método de cristalización incluyen un método de disolver el Compuesto (I) en un disolvente adecuado (por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, etc, etc) a una temperatura de 20 a 120°C, y enfriar la solución resultante a una temperatura no mayor que la temperatura de disolución (por ejemplo, 0 a 50°C, preferiblemente 0 a 20°C) y similares.

[0636] Los cristales así obtenidos de la presente invención se pueden aislar, por ejemplo, por filtración y similares.

20 [0637] Como método para la interpretación de los cristales obtenidos, se usa, generalmente, el método de interpretación de cristales por difracción de rayos X de polvo. Además, como método para determinar el comportamiento de los cristales, también se puede mencionar un método mecánico o un método óptico y similares.

25 [0638] Los cristales del Compuesto (I) que se obtienen a partir del método de preparación descrito anteriormente (en lo que sigue, abreviado como "los cristales de la presente invención") tienen una elevada pureza, alta calidad, baja propiedad higroscópica y muy excelente estabilidad, y no se deterioran incluso cuando se almacenan durante un largo periodo de tiempo en condiciones normales. Además, como también tienen excelentes propiedades biológicas (por ejemplo, la farmacocinética en un cuerpo vivo (absorción, distribución, metabolismo, excreción), la expresión de la eficacia del fármaco, etc.), son extremadamente útiles como medicamento.

30 [0639] El cristal del compuesto (I) puede ser un cocrystal farmacéuticamente aceptable o una sal de cocrystal. El término "cocrystal", tal como se utiliza en la presente memoria, significa un material cristalino compuesto por dos o más sólidos únicos a temperatura ambiente, cada uno de los cuales tiene características físicas distintivas tales como la estructura, el punto de fusión y los calores de fusión, la higroscopicidad, la solubilidad y la estabilidad. Un cocrystal o una sal de cocrystal se puede obtener según un método de cocrystalización conocido *per se*.

[0640] En la presente memoria descriptiva, la rotación específica ($[\alpha]_D$) significa, por ejemplo, una rotación específica medida usando un polarímetro (polarímetro P-1030 JASCO, (N° AP-2)) y similares.

35 [0641] En la presente memoria, el punto de fusión significa aquel que se mide utilizando, por ejemplo, un aparato de punto de fusión (OptiMelt de Stanford Research Systems, Inc.), un aparato de punto de fusión en escala micro (Yanako, MP-500VD) o un dispositivo DSC (calorimetría diferencial de barrido) (EXSTAR6000 de SEIKO) y similares.

[Profármaco]

40 [0642] El profármaco del Compuesto (I) indica un compuesto que puede convertirse en el Compuesto (I) con las condiciones fisiológicas de un cuerpo vivo, es decir, por una reacción con una enzima, un ácido gástrico, o similares, específicamente, un compuesto que puede convertirse en el Compuesto (I) por oxidación enzimática, reducción, hidrólisis, etc., y un compuesto que puede convertirse en el Compuesto (I) por hidrólisis con ácido gástrico, etc. El profármaco del Compuesto (I) incluye un compuesto en el que un grupo amino del Compuesto (I) se modifica con acilo, alquilo o ácido fosfórico (por ejemplo, un compuesto en el que un grupo amino del Compuesto (I) se modifica con eicosanoilo, alanilo, pentilaminocarbonilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilo, tetrahidrofurilo, pirrolidilmetilo, pivaloiloximetilo o terc-butilo, etc.); un compuesto en el que un grupo hidroxilo del Compuesto (I) se modifica con acilo, alquilo, ácido fosfórico o ácido bórico (por ejemplo, un compuesto en el que un grupo hidroxilo del Compuesto (I) se modifica con acetilo, palmitoilo, propanoilo, pivaloilo, succinilo, fumarilo, alanilo o dimetilaminometilcarbonilo, etc); un compuesto en el que un grupo carboxi del Compuesto (I) se modifica en éster o amida (por ejemplo, un compuesto en el que un grupo carboxilo del Compuesto (I) se modifica en éster de etilo, éster de fenilo, éster de carboximetilcelulosa, éster de dimetilaminometilo, éster de pivaloiloximetilo, éster de etoxicarboniloxietilo, éster de ftalidilo, éster de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, éster de

ciclohexiloxicarboniletilo o metilamida, etc.); y similares. Estos compuestos pueden ser producidos a partir del Compuesto (I) por un método conocido *per se*.

[0643] Además, el profármaco del Compuesto (I) puede ser un compuesto que se convierte en el Compuesto (I) en las condiciones fisiológicas, como se describe en "Pharmaceutical Research and Development", Vol. 7 (Molecular Design), pp. 163-198 (1990), publicado por Hirokawa Publishing Co.

[Sal]

[0644] El compuesto (I) y su profármaco pueden formar una sal. En cuanto a la sal del compuesto, esta no está específicamente limitada siempre y cuando no inhiba la reacción. Una sal del compuesto incluye, por ejemplo, una sal con base inorgánica, una sal de amonio, una sal con una base orgánica, una sal con un ácido inorgánico, una sal con un ácido orgánico, una sal con un aminoácido, etc. Los ejemplos adecuados de la sal con base inorgánica incluyen una sal de metal alcalino como una sal de sodio, una sal de potasio, etc., una sal de metal alcalinotérreo como una sal de calcio, una sal de magnesio y una sal de aluminio, y una sal de amonio, etc. Los ejemplos adecuados de las sales con una base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, etc. Los ejemplos adecuados de las sales con un ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc. Los ejemplos adecuados de las sales con un ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.

[0645] Los ejemplos adecuados de las sales con un aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina, etc. Los ejemplos adecuados de las sales con un aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico y ácido glutámico, etc.

[0646] Entre estas, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, si el compuesto tiene un grupo funcional ácido en el mismo, se prefieren sales inorgánicas como una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.), una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etc), una sal de amonio, etc. Si el compuesto tiene un grupo funcional básico, se prefieren las sales con un ácido inorgánico como ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc., o sales con un ácido orgánico como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.

[0647] El Compuesto (I) puede ser un hidrato o un no hidrato. Los ejemplos de hidratos incluyen 0,5 hidrato, 1 hidrato, 1,5 hidrato y 2 hidrato, etc.

[0648] El Compuesto (I) puede ser un solvato o un no solvato.

[0649] Además, cuando R² en el Compuesto (I) es un alquilo ramificado que puede sustituirse o un cicloalquilo que puede sustituirse, el compuesto puede tener una estructura de resonancia.

[0650] Cuando se obtiene el Compuesto (I) como una mezcla de sustancias ópticamente activas (es decir, racemato), este se puede resolver en la forma (R) o (S) deseada según los medios de resolución óptica conocidos en la técnica pertinente.

[0651] El Compuesto (I) puede marcarse con un isótopo (por ejemplo, ³H, ¹⁴C, ³⁵S, etc.). El compuesto (I) también puede ser un compuesto deuterado.

[Uso terapéutico]

[0652] El Compuesto (I) de la presente invención, su sal o su profármaco (en lo sucesivo abreviado como "Compuesto (I)") tiene una excelente actividad de protección neurológica, una actividad estimulante de la neurogénesis, una actividad estimulante de la regeneración neuronal, una actividad de mejora de la función cognitiva y similares. Además, el Compuesto (I) es seguro, pues tiene baja toxicidad, en particular, baja fototoxicidad, y es útil como medicamento porque tiene una elevada transición al sistema nervioso central. En consecuencia, como agente farmacéutico, el Compuesto (I) se puede administrar a mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, vaca, oveja, mono, humano, etc.) tal cual o como composición farmacéutica en la que el Compuesto (I) se mezcla con vehículos farmacéuticamente aceptables, etc.

[0653] El compuesto (I) sirve como agente para el control de la señal IGF-1, un agente para estimular el crecimiento y la diferenciación de las células madre, un agente para estimular el crecimiento y la diferenciación de las células precursoras neuronales, un agente para activar la proteína quinasa B, un agente para estimular la neurogénesis o un

agente para estimular la regeneración de las neuronas. El compuesto de la presente invención es particularmente útil como agente para el control de la señal del IGF-1.

[0654] Además, el Compuesto (I') sirve para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos descritos a continuación, por ejemplo.

5 Trastornos del sistema nervioso central

[0655]

(1) Trastornos neuropsiquiátricos (por ejemplo, depresión, ansiedad, depresión maniaca, esquizofrenia, neurosis de ansiedad, neurosis obsesiva-compulsiva, hiperactividad, etc.),

10 (2) Trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, degeneración espinocerebral, esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Pick),

(3) Trastornos de la memoria (por ejemplo, demencia senil, trastorno cognitivo leve, trastorno leve de la memoria)

(4) Trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, infarto cerebral, ictus, demencia cerebrovascular)

(5) Traumatismo craneal, lesión de la médula espinal

15 (6) Trastornos isquémicos (por ejemplo, angina de pecho, infarto de miocardio, etc.)

(7) Trastornos isquémicos cerebrales (por ejemplo, infarto cerebral, etc.)

(8) Trastornos metabólicos (por ejemplo, diabetes, hipertensión, etc.)

(9) Trastornos neuronales periféricos (por ejemplo, trastorno neuronal diabético, trastorno de las vías urinarias y disfuncionales de la vejiga)

20 (10) Trastornos del sistema circulatorio (por ejemplo, arteriosclerosis)

[0656] El compuesto (I') es particularmente útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, más específicamente, la enfermedad de Alzheimer.

25 [0657] Además, el compuesto (I') se puede utilizar tal cual o como una mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, etc., como un agente para mejorar la calidad de vida en la insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio, un agente para mejorar la calidad de vida después de un infarto cerebral, un agente para bajar el azúcar en la sangre, un agente para mejorar la resistencia a la insulina, o como un agente para reducir los triglicéridos en la sangre.

30 [0658] Aún más, como agente para estimular el crecimiento y la diferenciación de las células madre, células iPS, y/o células precursoras neuronales, el compuesto de la presente invención es eficaz, por ejemplo, para tratar trastornos degenerativos neuronales (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, degeneración espinocerebral, etc.), trastornos neuropsiquiátricos (por ejemplo, esquizofrenia, etc.), traumatismo craneal, lesión de la médula espinal, trastornos cerebrovasculares, demencia cerebrovascular, etc., y se utiliza como un agente para la profilaxis y el tratamiento de estos trastornos del sistema nervioso central.

35 [Preparación]

[0659] Cuando el Compuesto (I') se utiliza como agente farmacéutico para los trastornos descritos anteriormente, se puede administrar tal cual o como una mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por vía oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarrectal, intravaginal, intraperitoneal, directamente a la lesión), en forma de comprimidos (incluidos comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos sublinguales, comprimidos oralmente disgregables, y bucales), píldoras, polvos, gránulos, cápsulas (incluidas cápsulas blandas y microcápsulas), pastillas, jarabes, formas farmacéuticas líquidas, emulsiones, preparaciones de liberación controlada (por ejemplo, preparaciones de liberación rápida, preparaciones de liberación sostenida, microcápsulas de liberación sostenida), aerosoles, películas (por ejemplo, películas oralmente disgregables, películas adhesivas para aplicación a la mucosa de la cavidad bucal), inyecciones (por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales), gotas percutáneas absorbentes, pomadas, lociones, parches, supositorios (por ejemplo, supositorios rectales, supositorios vaginales), pastillas, preparaciones transnasales, preparaciones pulmonares (por inhalación), gotas para los ojos y similares. Para la producción de este tipo de preparados farmacéuticos, por ejemplo, se pueden consultar los puntos pertinentes en las Reglas Generales para la Preparación de la farmacopea japonesa.

40

45

50

[0660] Además, las preparaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular en una preparación de liberación sostenida que contenga ingredientes activos y compuestos poliméricos biodegradables. La preparación de liberación sostenida puede producirse según el método descrito en el documento JP-A n.º 9-263545.

- [0661] En las preparaciones farmacéuticas de la presente invención, el contenido del Compuesto (I) varía dependiendo del método de administración, el vehículo, las formas de las preparaciones, etc., pero está generalmente en el orden de 0,01 a 100% en peso, preferiblemente de 0,1 a 50% en peso, más preferiblemente 0,5 a 20% en peso, de la cantidad del Compuesto (I) con respecto al peso total de la preparación.
- 5 [0662] Como vehículo farmacéuticamente aceptable se pueden utilizar diversas sustancias que actúen como vehículo, orgánicas o inorgánicas, usadas convencionalmente como materiales de preparación. Por ejemplo, se utiliza un excipiente, un lubricante, un aglutinante y un disgregante para preparaciones sólidas; un disolvente, un agente solubilizante, un agente de suspensión, un agente de tonicidad, un agente tampón y un agente calmante para preparaciones líquidas y similares. Si es necesario, se pueden usar aditivos de preparación tales como un
- 10 [0663] Los ejemplos preferibles de excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero y similares.
- [0664] Los ejemplos preferidos de lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal y similares.
- 15 [0665] Los ejemplos preferibles de aglutinante incluyen celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.
- [0666] Los ejemplos preferibles de disgregante incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio y similares.
- 20 [0667] Los ejemplos preferibles de disolvente incluyen disolventes para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz y similares.
- [0668] Los ejemplos preferibles de agente solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, un agente tensioactivo hidrófilo como Tween (marca registrada) 80, ciclodextrina (por ejemplo, α -, β - o γ -ciclodextrina o 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o metil- β -ciclodextrina y similares), colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares. Los ejemplos preferibles de agente de suspensión incluyen agentes tensioactivos como estearil trietanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido lauril aminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo y similares; polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares; y similares.
- 25 [0669] Los ejemplos preferibles de agente de tonicidad incluyen cloruro sódico, glicerina, D-manitol y similares.
- 30 [0670] Los ejemplos preferibles de agente tampón incluyen tampones como fosfato, acetato, carbonato, citrato y similares.
- [0671] Los ejemplos preferibles de agente calmante incluyen alcohol bencílico y similares.
- [0672] Los ejemplos preferidos de conservante incluyen paraoxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenilico, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares.
- 35 [0673] Los ejemplos preferibles de antioxidante incluyen sal de sulfito, ácido ascórbico y similares.
- [0674] Una composición farmacéutica se puede producir, según un método convencional, mediante la adición del compuesto de la presente invención generalmente en una proporción de 0,1 a 95% (p/p) con respecto a la cantidad total de la preparación, aunque sujeto a cambios dependiendo de la forma de preparación, método de administración, vehículo y similares.
- 40 [Medicamentos concomitantes]
- [0675] El compuesto (I) puede ser utilizado como agente farmacéutico con otras preparaciones farmacéuticas.
- [0676] En cuanto a los medicamentos que se pueden utilizar de forma concomitante con el Compuesto (I) (abreviado en lo sucesivo como "medicamentos concomitantes"), se pueden dar los siguientes como ejemplo.

(1) Agente para la profilaxis o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central

[0677] Agentes terapéuticos para la depresión, agentes terapéuticos para la ansiedad (por ejemplo, las benzodiazepinas tales como clordiazepóxido, diazepam, clorazepato de potasio, lorazepam, clonazepam, alprazolam, etc.), estabilizadores del estado de ánimo (por ejemplo, carbonato de litio, etc.), antagonistas de 5-HT₂ (por ejemplo, nefazodona, etc.), agonistas de 5-HT_{1A} (por ejemplo, tandospirona, buspirona, gepiron, etc.), antagonistas de CRF (por ejemplo, Pexacerfont, etc.), agonistas de β_3 (por ejemplo, amibegron, etc.), agonistas de la melatonina (por ejemplo, ramelteon, agomelatina, etc.), antagonistas de α_2 (por ejemplo, mirtazapina, setiptilina, etc.), antagonistas de NK₂ (por ejemplo, Saredutant, etc.), antagonistas de GR (por ejemplo, mifepristona, etc.), antagonistas de NK-1 (por ejemplo, casopitant, Orvepitant, etc.), agentes terapéuticos para la esquizofrenia (por ejemplo, clorpromazina, haloperidol, sulpirida, clozapina, aripiprazol, quetiapina, olanzapina, risperidona, etc.), inhibidores de la acetilcolinaesterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina, galantamina, zanapezilo, etc.), antagonistas de NMDA (por ejemplo, memantina, etc.), inhibidores de la producción, la secreción, la acumulación, la coagulación y/o el depósito de proteína β amiloide [inhibidor de β -secretasa, inhibidor de .secretasa (por ejemplo, LY-450139, E-2012, E-2212), inhibidor de la coagulación proteína β amiloide (por ejemplo, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (JP-B n.º 11-514333), PPI -558 (JP-B n.º 2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)), vacuna β amiloide, anticuerpo β amiloide (por ejemplo, AAB-001), enzima degradante β amiloide, etc.], agentes para la restauración de la función cerebral (por ejemplo, aniracetam, nicergolina, etc.), agentes terapéuticos para la enfermedad de Parkinson [por ejemplo, agonistas de receptores de dopamina (por ejemplo, L-dopa, bromocriptina, pergolida, talipexol, pramipexol, cabergolina, amantadina, etc.), inhibidor de COMT (por ejemplo, entacapona, etc.)], agentes terapéuticos para el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (por ejemplo, modafinilo, etc.), agentes terapéuticos para la esclerosis lateral amiotrófica (por ejemplo, riluzol, factor neurotrófico, etc.), agentes terapéuticos para el insomnio (por ejemplo, etizolam, zopiclona, triazolam, zolpidem, indiplon, etc.), agentes terapéuticos para la hipersomnia (por ejemplo, modafinilo, etc.), agentes terapéuticos para trastornos cerebrovasculares (edavarona, tPA, etc.), agentes anti-citocina (agente inhibidor del TNF, agente inhibidor de la MAP quinasa, etc.), fármacos esteroideos (por ejemplo, dexametasona, hexestrol, acetato de cortisona, etc.), y similares.

(2) Agentes para la profilaxis o el tratamiento de la incontinencia urinaria

[0678] Agonistas del receptor α_1 de la adrenalina (por ejemplo, clorhidrato de efedrina, hidrocloreuro de midodrina, etc.), agonistas del receptor β_2 de la adrenalina (por ejemplo, clenbuterol, etc.), sustancias inhibitoras de la absorción de la norepinefrina, sustancias inhibitoras de la absorción de la norepinefrina y la serotonina (por ejemplo, duloxetine etc.), antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, clorhidrato de imipramina, etc.), fármacos anticolinérgicos o estimulantes del músculo liso (por ejemplo, clorhidrato de oxibutinina, hidrocloreuro de propiverina, clorhidrato de celimeverina, etc.), fármacos de hormonas sexuales femeninas (por ejemplo, estrógenos conjugados (Premarin), estriol etc.) y similares.

(3) Agentes para el tratamiento de la diabetes

[0679] Preparaciones de insulina [por ejemplo, preparaciones de insulina animales extraídas de páncreas bovino o porcino; preparaciones de insulina humanas sintetizadas por una técnica de ingeniería genética utilizando *Escherichia coli* o una levadura; insulina zinc; insulina protamina zinc; un fragmento o un derivado de la insulina (por ejemplo, INS-1, etc.)], sensibilizadores de la insulina (por ejemplo, hidrocloreuro de pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona o su maleato, JTT-501, MCC-555, YM-440, GI-262570, KRP-297, FK-614, CS-011, etc.), inhibidores de la α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato, etc.), biguanidas (por ejemplo, fenformina, metformina, buformina, etc.), sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, etc.) y otros secretagogos de insulina (por ejemplo, repaglinida, senaglinida, mitiglinida o su hidrato de sal de calcio, GLP-1, nateglinida, etc.), inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (por ejemplo, vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, NVP-DPP-728, PT-100, P32/98, etc.), agonistas β_3 (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, AJ-9677, AZ40140, etc.), agonistas de la amilina (por ejemplo, pramlintida, etc.), inhibidores de la fosfatasa fosfotirosina (por ejemplo, ácido vanádico, etc.), inhibidores de la gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón, etc.), agentes activadores de la glucoquinasa, SGLT (cotransportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095, etc.) y similares.

(4) Agentes para el tratamiento de las complicaciones diabéticas

[0680] Inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zoplorestat, fidarestat (SNK-860), minalrestat (ARI-509), CT-112, etc.), factores neurotróficos (por ejemplo, NGF, NT-3, etc.), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT-945, pimagedina, piatoxatina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT-766), EXO-226, etc.), eliminadores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico, etc.), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiaprida, etc.) y similares.

(5) Agentes antihiperlipidémicos

5 [0681] Compuestos de estatina que inhiben la síntesis del colesterol (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina o sales de estas (por ejemplo, sal de sodio, etc.), etc.), inhibidores de la escualeno sintetasa o compuestos de fibrato que tienen acción de disminución de triglicéridos (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato, etc.) y similares.

(6) Agentes hipotensores

[0682] Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril, etc.), antagonistas de la angiotensina II (como losartán, candesartán cilexetilo, etc.), antagonistas del calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, etc.), clonidina, y similares.

10 (7) Agentes antiobesidad

15 [0683] Los fármacos contra la obesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex, etc.), los inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, etc.), agonistas de $\beta 3$ (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, AJ-9677, AZ40140, etc.), péptidos anorexígenos (por ejemplo, leptina, CNTF (factor neurotrófico ciliar), etc.), agonistas de colecistoquinina (por ejemplo, linitript, FPL-15849, etc.), y similares.

(8) Agentes diuréticos

20 [0684] Derivados de xantina (por ejemplo, salicilato de sodio y teobromina, salicilato de calcio y teobromina, etc.), preparados tiazídicos (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, benzilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida, etc.), preparaciones antialdosterónicas (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, etc.), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida, etc.), preparaciones de clorobencenosulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida, etc.), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida, etc.

(9) Agentes quimioterapéuticos

25 [0685] Agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, etc.), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracilo, etc.), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, adriamicina, etc.), agentes antitumorales derivados de plantas (por ejemplo, vincristina, vindesina, taxol, etc.), cisplatino, carboplatino, etopósido, etc. Entre estos, los derivados de 5-fluorouracilo tales como Furtulon o Neo-Furtulon, y similares.

(10) Agentes inmunoterapéuticos

30 [0686] Componentes derivados de microorganismos o bacterias (por ejemplo, derivados del muramilo dipéptido, Picibanil, etc.), polisacáridos con actividad inmunopotenciadora (por ejemplo, lentinan, esquizoflan, cresina, etc.), citoquinas que se pueden obtener por un método de ingeniería genética (por ejemplo, interferones, interleucinas (IL), etc.), factores estimulantes de colonias (por ejemplo, factor de estimulación de colonias de granulocitos, eritropoyetina, etc.) y similares. Entre estos, IL-1, IL-2, IL-12, y similares.

(11) Agentes terapéuticos reconocidos para mejorar la caquexia en modelos animales o en la práctica clínica

35 [0687] Derivados de progesterona (por ejemplo, acetato de megestrol) [Journal of Clinical Oncology, vol. 12, pp. 213-225, 1994], productos farmacéuticos a base de metoclopramida, productos farmacéuticos a base de tetrahidrocannabinol (las referencias anteriores se aplican a ambos), agentes mejoradores del metabolismo de los lípidos (por ejemplo, el ácido eicosapentanoico) [British Journal of Cancer, vol. 68, pp 314-318, 1993], hormonas de crecimiento, IGF-1, y anticuerpos contra los factores de inducción de caquexia tales como TNF- α , LIF, IL-6 y oncostatina M, y similares.

40

(12) Agentes antiinflamatorios

[0688] Esteroides (por ejemplo, dexametasona, etc.), hialuronato de sodio, inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina, ketoprofeno, loxoprofeno, meloxicam, amproxicam, celecoxib, rofecoxib, etc.) y similares.

(13) Otros

45 [0689] Inhibidores de glicosilación (por ejemplo, ALT-711, etc.), medicamentos que favorecen la regeneración nerviosa (por ejemplo, Y-128, VX853, Prosaptida, etc.), medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central

(por ejemplo, antidepresivos como desipramina, amitriptilina, imipramina, fluoxetina, paroxetina, doxepina, etc.), antiepilépticos (por ejemplo, lamotrigina, carbamazepina), medicamentos antiarrítmicos (por ejemplo, mexiletina), ligandos del receptor de acetilcolina (por ejemplo, ABT-594), antagonistas del receptor de endotelina (por ejemplo, ABT-627), inhibidores de la absorción de monoamina (por ejemplo, tramadol), inhibidores de la absorción de indolamina (por ejemplo, fluoxetina, paroxetina), analgésicos narcóticos (por ejemplo, morfina), agonistas de los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA) (por ejemplo, gabapentina), inhibidores de la absorción de GABA (por ejemplo, tiagabina), agonistas de los receptores $\alpha 2$ (por ejemplo, clonidina), analgésicos locales (por ejemplo, capsaicina), inhibidores de la proteína quinasa C (por ejemplo, LY333531), ansiolíticos (por ejemplo, benzodiazepinas), inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil), agonistas de los receptores de dopamina (por ejemplo, apomorfina), antagonistas de los receptores de dopamina (por ejemplo, haloperidol), agonistas de los receptores de serotonina (por ejemplo, citrato de tandospirona, sumatriptán), antagonistas de los receptores de serotonina (por ejemplo, clorhidrato de ciproheptadina, ondansetrón), inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo, maleato de fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina), hipnóticos (por ejemplo, triazolam, zolpidem), agentes anticolinérgicos, agentes de bloqueo de receptor $\alpha 1$ (por ejemplo, tamsulosina, silodosina, naftopidil), relajantes musculares (por ejemplo, baclofeno, etc.), abridores del canal de potasio (por ejemplo, nicorandil), agentes de bloqueo del canal de calcio (por ejemplo, nifedipina), agentes para prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina, galantamina), agentes para tratar la enfermedad de Parkinson (por ejemplo, L-DOPA), agentes para prevenir o tratar la esclerosis múltiple (por ejemplo, interferón β -1a), inhibidores de los receptores H1 de histamina (por ejemplo, clorhidrato de prometazina), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, lansoprazol, omeprazol), agentes antitrombóticos (por ejemplo, aspirina, cilostazol), antagonistas de los receptores de NK-2, agentes para el tratamiento de la infección por VIH (saquinavir, zidovudina, lamivudina, nevirapina), agentes para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (salmeterol, bromuro de tiotropium, cilomilast), y similares.

[0690] Los agentes anticolinérgicos incluyen, por ejemplo, atropina, escopolamina, homatropina, tropicamida, ciclopentolato, bromuro de butilescopolamina, bromuro de propantelina, bromuro de metilbenactio, bromuro de mepenzolato, flavoxato, pirenzepina, bromuro de ipratropio, trihexifenidilo, oxibutinina, propiverina, darifenacina, tolterodina, temiverina, cloruro de trospio o una sal de estos (por ejemplo, sulfato de atropina, bromuro de escopolamina e hidrógeno, bromuro de homatropina e hidrógeno, hidrocloreuro de ciclopentolato, hidrocloreuro de flavoxato, clorhidrato de pirenzepina, clorhidrato de trihexifenidilo, clorhidrato de oxibutinina, tolterodina tartrato, etc.). Entre estos, son preferibles la oxibutinina, propiverina, darifenacina, tolterodina, temiverina, cloruro de trospio o una sal de ellos (por ejemplo, clorhidrato de oxibutinina, tolterodina tartrato, etc.). Además, también se pueden utilizar inhibidores de la acetilcolinesterasa (por ejemplo, distigmina, etc.) y similares.

[0691] Los antagonistas del receptor NK-2 incluyen, por ejemplo, un derivado de piperidina como GR159897, GR149861, SR48968 (saredutant), SR144190, YM35375, YM38336, ZD7944, L-743986, MDL105212A, ZD6021, MDL105172A, SCH205528, SCH62373, R-113281, etc., un derivado de perhidroisoindol como RPR-106145, etc., un derivado de quinolina como SB-414240, etc., un derivado de pirrolopirimidina como ZM-253270, etc., un derivado de un pseudopéptido como MEN11420 (nepadutant), SCH217048, L-659877, PD-147714 (CAM-2291), MEN10376, S16474, etc., y otros tales como GR100679, DNK333, GR94800, UK-224671, MEN10376, MEN10627, o una sal de estos, y similares.

[0692] El tiempo de administración del Compuesto (I') y el medicamento concomitante no está restringido para el uso concomitante del agente de la presente invención, por lo que el Compuesto (I') o una composición farmacéutica de este y el medicamento concomitante o su composición farmacéutica pueden administrarse simultáneamente a un sujeto, o pueden administrarse en diferentes momentos. La dosificación del medicamento concomitante puede determinarse según la dosis clínicamente establecida y puede ser seleccionada apropiadamente según el sujeto que va a recibirla, la vía de administración, la enfermedad, la combinación y similares. Los ejemplos del modo de administración de la administración combinada no se limitan específicamente si Compuesto (I') y el medicamento concomitante se combinan en el momento de la administración. Los ejemplos del modo de administración incluyen los siguientes:

- (1) administración de una preparación individual obtenida formulando simultáneamente el Compuesto (I') o una composición farmacéutica de este y el medicamento concomitante,
- (2) administración simultánea de dos tipos de preparaciones, es decir, el Compuesto (I') o preparación farmacéutica de este y el medicamento concomitante o preparación farmacéutica de este, que han sido formulados por separado, por la misma vía de administración,
- (3) administración de dos tipos de preparaciones, es decir, el Compuesto (I') o preparación farmacéutica de este y el medicamento concomitante o preparación farmacéutica de este, que han sido formulados por separado, por la misma vía de administración en un intervalo de tiempo,
- (4) administración simultánea de dos tipos de preparaciones, es decir, el Compuesto (I') o preparación farmacéutica de este y el medicamento concomitante o preparación farmacéutica de este, que han sido formulados por separado, por vías de administración diferentes,
- (5) administración de dos tipos de preparaciones, es decir, el Compuesto (I') o preparación farmacéutica de este y el medicamento concomitante o preparación farmacéutica de este, que han sido formulados por separado, por vías de

administración diferentes en un intervalo de tiempo (por ejemplo, la administración en el orden de Compuesto (I') o preparación farmacéutica de este; medicamento concomitante o preparación farmacéutica de este, o viceversa) y similares.

5 [0693] En el agente de combinación de la presente invención, la proporción de mezcla entre el compuesto (I') y el medicamento concomitante puede seleccionarse apropiadamente según el sujeto que deba recibirlo, la vía de administración, la enfermedad y similares.

10 [0694] Por ejemplo, el contenido del compuesto (I') en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación. Sin embargo, esta suele ser de cerca de 0,01 a 100% en peso, preferiblemente cerca de 0,1 a 50% en peso y más preferentemente cerca de 0,5 a 20% en peso con respecto a la preparación total.

[0695] El contenido del medicamento concomitante en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación. Sin embargo, esta suele ser de cerca de 0,01 a 100% en peso, preferiblemente cerca de 0,1 a 50% en peso y más preferiblemente cerca de 0,5 a 20% en peso con respecto a la preparación total.

15 [0696] El contenido de aditivos, incluidos los vehículos y similares, en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación. Sin embargo, este es de cerca de 1 a 99,99% en peso y preferiblemente cerca de 10 a 90% en peso con respecto a la preparación total.

[0697] Además, para un caso en el cual el compuesto (I') y los fármacos concomitantes son formulados por separado, estos pueden ser utilizados en la misma cantidad que se ha descrito arriba.

20 [Método de administración]

25 [0698] Para la administración del compuesto (I') como agente farmacéutico para mamíferos como un ser humano, etc., el método de administración generalmente incluye la administración oral mediante el uso de una pastilla, cápsula (incluida cápsula blanda y microcápsula), polvo, gránulo y similares, o la administración parenteral, incluyendo un producto inyectable, un supositorio, una gragea y similares. La administración "parenteral" incluye la administración a la región proximal como administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, en el órgano, intranasal, intradérmica, por instilación ocular, intracerebral, intrarrectal, intraluminal e intraperitoneal y similares, o administración directamente a la lesión.

30 [0699] La dosificación del Compuesto (I') varía en función de la vía de administración, los síntomas, la edad del paciente, etc. Por ejemplo, cuando se administra por vía oral como agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer a un paciente que sufre de la enfermedad de Alzheimer (con un peso corporal de 40 a 80 kg), puede ser administrado en una dosis de 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente 1 a 100 mg/kg de peso corporal al día, más preferiblemente 1 a 50 mg/kg peso corporal / día. Esta dosis puede ser administrada una vez al día o en dos o tres porciones divididas al día.

35 [0700] Cuando el agente farmacéutico que comprende el Compuesto (I') es una preparación de liberación sostenida, la dosis del Compuesto (I') se establece con el fin de lograr la liberación de 1 a 100 mg de Compuesto (I') desde la preparación administrada durante una semana cuando se aplica mediante la administración parenteral, por ejemplo.

40 [0701] La dosificación del medicamento concomitante puede fijarse en cualquier valor a menos que los efectos secundarios sean problemáticos. La dosis diaria del medicamento concomitante varía dependiendo de la gravedad de los síntomas, la edad, el sexo, el peso corporal, la diferencia de sensibilidad del sujeto, el tiempo de administración, el intervalo y la naturaleza, el tipo de preparación, la clase de preparación farmacéutica, el tipo de ingrediente activo, y similares, y no está particularmente restringida, y la cantidad de un fármaco es, en el caso de administración oral, por ejemplo, generalmente a partir de cerca de 0,001 a 2000 mg, preferiblemente de cerca de 0,01 a 500 mg, más preferiblemente de cerca de 0,1 a 100 mg, por 1 kg (peso corporal) de un mamífero y suele administrarse en una a cuatro porciones divididas al día.

45 [0702] Cuando se administran los medicamentos concomitantes, puede ser admisible que el Compuesto (I') y los medicamentos concomitantes se administren simultáneamente. Sin embargo, también es posible que el Compuesto (I') se administre después de la administración de los medicamentos concomitantes. Alternativamente, se pueden administrar los medicamentos concomitantes después de haber administrado el Compuesto (I'). Cuando se administra en un intervalo de tiempo, el intervalo varía según el ingrediente activo que se va a administrar, el método de administración y la forma de preparación y, por ejemplo, cuando se administran los medicamentos concomitantes primero, puede ser ilustrativo un método en el que el Compuesto (I') se administre dentro del intervalo de tiempo de 1 minuto a 3 días, preferiblemente de 10 minutos a 1 día, preferiblemente más de 15 minutos a 1 hora después de la administración del medicamento concomitante. Cuando el compuesto (I') es administrado en primer lugar, puede ser

50

ilustrativo un método en el que se administren los medicamentos concomitantes dentro del intervalo de tiempo de 1 minuto a 1 día, preferiblemente de 10 minutos a 6 horas, preferiblemente más de 15 minutos a 1 hora después de la administración del compuesto (I').

EJEMPLOS

5 Ejemplo de referencia 1

1,2,5-trimetil-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno

[0703] Se añadió 3-bromo-2-metilpropeno (29,8 g, 221 mmol) a una mezcla de DMF (130 ml) conteniendo 2,3,5-trimetilfenol (25,0 g, 184 mmol) y carbonato de potasio (50,9 g, 368 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 15 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se distribuyó usando agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó con presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 50:1 a 9:1) para dar 33,6 g del compuesto del título (rendimiento: 96%) como un producto aceitoso.

15 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.84 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.94-4.99 (1H, m), 5.09-5.14 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.61 (1H, s).

Ejemplo de referencia 2

2,3,5-trimetil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol

[0704] Se agitó una mezcla de 1,2,5-trimetil-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno (33,6 g, 177 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dietilanilina (100 ml) con una atmósfera de argón a 220 a 230°C durante 11 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se distribuyó usando acetato de etilo y 1N de ácido clorhídrico. La capa orgánica se lavó con 1N de ácido clorhídrico y solución salina saturada y luego se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó con presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 40:1 a 9:1) para dar 28,6 g del compuesto del título (rendimiento: 85%) como un producto aceitoso.

25 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.22 (6H, s), 3.35 (2H, s), 4.70-4.75 (1H, s), 4.84-4.89 (1H, m), 5.07 (1H, s), 6.61 (1H, s).

Ejemplo de referencia 3

2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0705] Se agitó una mezcla de 2,3,5-trimetil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol (13,0 g, 68,3 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 2, monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1,30 g, 6,83 mmol) y tolueno (130 ml) y se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se distribuyó añadiendo 1N de una solución acuosa de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con 1N de solución acuosa de hidróxido de sodio y solución salina saturada y luego se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo 49:1 a 24:1) para dar 11,1 g del compuesto del título (rendimiento: 85%).

35 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.46 (6H, s), 2.07 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.90 (2H, s), 6.48 (1H, s).

Ejemplo de referencia 4

5-Bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0706] Se añadió N-bromosuccinimida (12,5 g, 70,0 mmol) a una solución de acetonitrilo (165 ml) conteniendo 2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (11,1 g, 58,3 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 3 enfriando con hielo, y se templó la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 horas, se añadió agua a la solución de reacción. Se recogió el precipitado generado por filtración y se lavó con una mezcla de acetonitrilo/agua (1/2). El sólido se secó para dar 13,5 g del compuesto del título (rendimiento: 86%).

40 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.46 (6H, s), 2.15 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.97 (2H, s), 6.48 (1H, s).

45 Ejemplo de referencia 5

1-bromo-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno

[0707] Se obtuvo el compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 1 usando 3-bromofenol (19,8 g, 114 mmol) y 3-bromo-2-metilpropeno (18,5 g, 137 mmol). El rendimiento fue del 100%.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.82 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.97-5.02 (1H, m), 5.06-5.11 (1H, m), 6.82-6.88 (1H, m), 7.04-7.20 (3H, m).

Ejemplo de referencia 6

5-bromo-2-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol

[0708] Se sintetizó 5,46 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 2 utilizando 1-bromo-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno (26,0 g, 114 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 5 (rendimiento: 21%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.73 (3H, s), 3.33 (2H, s), 4.84-4.87 (1H, m), 4.92-4.96 (1H, m), 5.28 (1H, s), 6.92-6.97 (1H, m), 6.98-7.04 (2H, m).

Ejemplo de referencia 7

6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0709] Se sintetizó 5,18 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 3 utilizando 1-bromo-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno (5,46 g, 24,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 6 (rendimiento: 95%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.94 (2H, s), 6.87 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 6.90-7.00 (2H, m).

Ejemplo de referencia 8

2,2-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0710] Se añadió ácido 4-metilfenilbórico (1,35 g, 9,91 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (382 mg, 0,331 mmol), una solución acuosa de 2N de carbonato sódico (4,5 ml) y etanol (83 ml) secuencialmente a una solución de dimetoxietano (9 ml) conteniendo 6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (1,50 g, 6,61 mmol) sintetizado en el Ejemplo referencia 7, y la mezcla se agitó con irradiación de microondas a 150°C durante 10 minutos. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción y se realizó la extracción utilizando acetato de etilo. El extracto se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado y solución salina y luego se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 99:1 a 93:7) para dar 880 mg del compuesto del título (rendimiento: 56%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 2.38 (3H, s), 3.04 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 7.14-7.25 (3H, m), 7.42-7.48 (2H, m).

Ejemplo de referencia 9

5-bromo-2,2-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0711] Se sintetizó 510 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando 2,2-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (400 mg, 1,68 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 8 (rendimiento: 96%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.03 (2H, s), 6.69 (1H, s), 7.17-7.41 (5H, m).

Ejemplo de referencia 10

3-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)piridina

[0712] Se obtuvo 490 mg del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 8 usando 6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (680 mg, 2,99 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 7 y ácido 3-piridinoborónico (551 mg, 4,49 mmol) (rendimiento: 73%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.52 (6H, s), 3.06 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.80-7.86 (1H, m), 8.56 (1H, dd, $J = 4.8$ Hz), 8.81 (1H, dd, $J = 0.9, 2.4$ Hz).

Ejemplo de referencia 11

3-(5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)piridina

[0713] Se sintetizó 160 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando 3-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)piridina (489 mg, 2,17 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 10 (rendimiento: 24%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.51 (6H, s), 3.06 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.80-7.86 (1H, m), 8.56 (1H, dd, J = 4.8 Hz), 8.81 (1H, dd, J = 0.9, 2.4 Hz).

Ejemplo de referencia 12

1,2-dimetil-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxil]benceno

[0714] Se obtuvo 49,5 g del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 1 usando 2,3-dimetilfenol (36,0 g, 295 mmol) y 3-bromo-2-metilpropeno (47,7 g, 354 mmol) (rendimiento: 95%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.82-1.87 (3H, m), 2.19 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.41 (2H, brs), 4.95-5.00 (1H, m), 5.09-5.14 (1H, m), 6.69 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.77 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 7.5, 8.1 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 13

2,3-dimetil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol

[0715] Se obtuvo 52,0 g del compuesto del título (conteniendo disolvente) de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 2 utilizando 1,2-dimetil-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxil]benceno (49,5 g, 281 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 12.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.73 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.35 (2H, brs), 4.87-4.96 (2H, m), 5.23 (1H, s), 6.69 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.82 (1H, d, J = 7.8 Hz).

Ejemplo de referencia 14

2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0716] Se sintetizó 24,0 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 3 utilizando 2,3-dimetil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol (conteniendo 52 g de disolvente) sintetizado en el Ejemplo de referencia 13 (rendimiento de 2 etapas: 48%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.11 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.98 (2H, s), 6.58-6.66 (1H, m), 6.81-6.89 (1H, m).

Ejemplo de referencia 15

5-bromo-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0717] Se obtuvo 2,34 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando 2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (1,91 g, 10,8 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 14 (rendimiento: 85%). Punto de fusión: 66-69 °C (metanol)

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.45 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.97 (2H, s), 7.16 (1H, m).

Ejemplo de referencia 16 ácido 2-(2,3-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoico

[0718] Se añadió hidróxido de sodio (82,0 g, 2,05 mol) a una solución de metiletilcetona (400 ml) conteniendo 2,3-dimetilfenol (50,0 g, 410 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Después, se añadió a esta una solución de metiletilcetona (200 ml) conteniendo ácido 2-bromo-2-metilpropiónico (103 g, 615 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se distribuyó añadiendo agua y éter dietílico. Se añadió 6N de ácido clorhídrico a la capa acuosa para hacerla ácida, y luego se realizó la extracción utilizando acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y luego se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5 a 50/50) para dar 38,3 g del compuesto del título (rendimiento: 45%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.60 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.27 (3H, s), 6.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.86 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.99 (1H, t, J = 7.8 Hz).

Ejemplo de referencia 17

2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0719] Se añadió dicloruro de oxalilo (21 ml, 221 mmol) y DMF (3 gotas) secuencialmente a una solución de THF (300 ml) conteniendo ácido 2-(2,3-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoico (38,3 g, 184 mmol) sintetizado en el Ejemplo de

referencia 16 enfriando con hielo y la mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y luego el residuo se disolvió en cloruro de metileno (250 ml). A esta solución se añadió cloruro de aluminio (36,2 g, 276 mmol) a -78 °C, y la mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, luego se añadió agua al residuo y se realizó la extracción usando acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y luego se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5 a 5/1) para dar 26,4 g del compuesto del título (rendimiento: 75%).
 5 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.46 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.35 (3H, s), 6.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz).

10 Ejemplo de referencia 18

5-bromo-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0720] Se añadió bromo (10,0 ml, 195 mmol) a una solución de ácido acético (150 ml) conteniendo 2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (26,4 g, 139 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 17, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, se vertió la solución de reacción en una solución acuosa al 5% de sulfito de sodio. Los cristales generados se recogieron por filtración y se recrystalizaron en metanol para dar 32,8 g del compuesto del título (rendimiento: 88%).
 15 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.45 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.44 (3H, s), 7,71 (1H, s).

Ejemplo de referencia 19

5-(benzilamino)-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

20 [0721] Se añadió t-butoxido de sodio (13,9 g, 145 mmol) a una mezcla de tolueno (100 ml) conteniendo 5-bromo-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (12,8 g, 48,2 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 18, benzilamina (15,5 g, 145 mmol), acetato del paladio (541 mg, 2,41 mmol) y BINAP (4,50 g, 7,23 mmol) y la mezcla se agitó calentando a reflujo durante 20 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción y se realizó la extracción utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 a 50:50) para dar 9,48 g del compuesto del título (rendimiento: 67%).
 25 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.43 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.67 (1H, s), 4.32 (2H, s), 6.69 (1H, s), 7.24-7.42 (5H, m).

30 Ejemplo de referencia 20

5-amino-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0722] Se añadió carbono de paladio al 5% (contenido de agua del 50%, 9,50 g) a una solución mixta de tetrahidrofuran (100 ml) y metanol (100 ml) conteniendo 5-(benzilamino)-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (9,48 g, 32,1 mmol) sintetizada en el Ejemplo de referencia 19, y la mezcla se agitó con atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 22 horas. Se eliminó el carbono de paladio por filtración, y luego se eliminó el disolvente a presión reducida para dar 6,59 g del compuesto del título (rendimiento: 100%).
 35 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.43 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.49 (2H, br s), 6.79 (1H, s).

Ejemplo de referencia 21

5-amino-4-bromo-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

40 [0723] Se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (31,0 g, 64,2 mmol) a una solución de tetrahidrofuran (200 ml) conteniendo 5-amino-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (6,59 g, 32,1 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 20 a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. A la mezcla se añadió una solución acuosa de sulfito de sodio saturado, y la extracción se realizó utilizando acetato de etilo. El extracto se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 98:2 a 85:15) para dar 6,60 g del compuesto del título (rendimiento: 72%).
 45 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.44 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.97 (2H, br s).

Ejemplo de referencia 22

5-amino-4-etenil-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

5 [0724] Se añadió 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,79 g, 24,6 mmol), tetrakis(trifenil-fosfina)paladio (605 mg, 0,523 mmol), carbonato sódico (1,36 g, 12,8 mmol), agua (8 ml) y etanol (5 ml) a una solución de DME (14 ml) conteniendo 5-amino-4-bromo-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (2,00 g, 7,04 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 21, y la mezcla se agitó con atmósfera de argón a 100°C durante 45 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y se realizó la extracción utilizando acetato de etilo. El extracto se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo: 98:2 a 85:15) para dar 1,47 g del compuesto del título (rendimiento: 91%).
RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.42 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.88 (2H, br s), 5.65-5.77 (2H, m), 7.27-7.40 (1H, m).

10 Ejemplo de referencia 23

4-etenil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

15 [0725] Se añadió N,N-bis(2-bromoetil)-4-metoxianilina (2,45 g, 7,63 mmol) e hidrogenocarbonato (1,25 g, 1,40 mmol) a una solución de DMF (36 ml) conteniendo 5-amino-4-etenil-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,47 g, 6,36 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 22, y la mezcla se agitó a 120°C durante 16 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y se realizó la extracción utilizando acetato de etilo. El extracto se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo: 100:0 a 90:10) para dar 217 mg del compuesto del título (rendimiento: 8%). Punto de fusión: 147-148°C (metanol-hexano)
20 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.42 (6H, s), 2.22 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.98-3.41 (8H, m), 3.78 (3H, s), 5.64 (1H, dd, J = 11.7, 1.8 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 17.7, 1.8 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9.3 Hz), 6.96 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 17.7, 11.7 Hz).

Ejemplo de referencia 24

4-etil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

25 [0726] Se añadió carbono de paladio al 5% (contenido de agua el 50%, 100 mg) a una solución de etanol (5 ml) conteniendo 4-etenil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (100 mg, 0,246 mmol) sintetizada en el Ejemplo de referencia 23, y la mezcla se agitó con atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas. Se eliminó el carbono de paladio por filtración, y luego se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 a 95:5) para dar 36,7 mg del compuesto del título (rendimiento: 36%). Punto de fusión: 133-134°C (hexano)
30 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.18 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.43 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.04-3.38 (10H, m), 3.79 (3H, s), 6.87 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.97 (2H, d, J = 9.0 Hz).

Ejemplo de referencia 25

5-amino-4-ciclopropil-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

35 [0727] Se sintetizó 809 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 22 usando 5-amino-4-bromo-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,50 mg, 5,28 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 21 y ácido ciclopropilborónico (2,28 g, 26,5 mmol) (rendimiento: 62%).
RMN de ¹H (CDCl₃): δ0.45-0.65 (2H, m), 1.00-1.20 (m, 2H), 1.60-1.75 (1H, m), 1.41 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.89 (2H, br s).

Ejemplo de referencia 26

40 4-ciclopropil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0728] Se sintetizó 124 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 23 utilizando 5-amino-4-ciclopropil-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (810 mg, 3,30 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 25 (rendimiento: 9%). Punto de fusión: 143-144°C (hexano)
45 RMN de ¹H (CDCl₃): δ0.67-0.76 (2H, m), 1.03-1.13 (2H, m), 1.42 (6H, s), 1.95-2.06 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.95-3.23 (4H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.50-3.66 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.87 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.97 (2H, d, J = 9.0 Hz).

Ejemplo de referencia 27

5-amino-2,2,6,7-tetrametil-4-(1-metiletetil)-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0729] Se sintetizó 1,37 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 22 usando 5-amino-4-bromo-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,50 g, 5,28 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 21 y 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-metiletenil)-1,3,2-dioxaborolano (5,00 g, 29,8 mmol) (rendimiento: 100%).

5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.41 (6H, s), 2.07 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.67 (2H, br s), 4.98-5.03 (1H, m), 5.43-5.48 (1H, m).

Ejemplo de referencia 28

4-ciclopropil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

10 [0730] Se sintetizó 267 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 23 utilizando 5-amino-2,2,6,7-tetrametil-4-(1-metiletenil)-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,47 g, 5,30 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 27 (rendimiento: 12%). Punto de fusión: 176-178°C (metanol-hexano)
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.42 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.85-3.65 (8H, m), 3.78 (3H, s), 4.85 (1H, s), 5.30 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.94 (2H, d, J = 9.0 Hz).

Ejemplo de referencia 29

15 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-4-(1-metiletil)-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0731] Se añadió tolueno (5 ml) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (60% en moles) a una solución de metanol (5 ml) conteniendo 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-4-(1-metiletil)-1-benzofuran-3(2H)-ona (130 mg, 0,309 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 28, y la mezcla se agitó con atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 40 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se realizó la extracción utilizando acetato de etilo. El extracto se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se eliminó con presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 a 90:10) para dar 97,0 mg del compuesto del título (rendimiento: 74%). Punto de fusión: 152-153°C (hexano).

20 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.38 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.42 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.95-3.40 (8H, m), 3.70-3.85 (4H, m), 6.87 (2H, d, J = 9.3 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.3 Hz).

Ejemplo de referencia 30

5-amino-4-[4-(dimetilamino)fenil]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0732] Se obtuvo 5,39 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 22 usando 5-amino-4-bromo-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (6,19 g, 21,8 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 21 y ácido 4-(dimetilamino)fenilbórico (5,40 g, 32,7 mmol) (rendimiento: 76%).

30 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.39 (6H, s), 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.00 (6H, s), 3.53 (2H, brs), 6.79-6.86 (2H, m), 7.19-7.26 (2H, m).

Ejemplo de referencia 31

4-[4-(dimetilamino)fenil]-5-[4-(4-metoxifenil)piperazini-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

35 [0733] Se obtuvo 1,50 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 23 utilizando 5-amino-4-[4-(dimetilamino)fenil]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (5,39 g, 16,6 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 30 (rendimiento: 23%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.39 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.71-3.17 (14H, m), 3.75 (3H, s), 6.71-6.89 (6H, m), 7.05-7.16 (2H, m).

40 Ejemplo de referencia 32

5-amino-4-furan-3-il-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0734] Se sintetizó 1,16 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 22 usando 5-amino-4-bromo-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,72 g, 6,05 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 21 y ácido furan-3-bórico (1,02 g, 9,08 mmol) (rendimiento: 71%).

45 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.40 (6H, s), 2.23 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.67 (2H, brs), 6.56 (1H, dd, J = 0.6, 2.1 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 1.5, 2.1 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 1.5, 2.1 Hz).

Ejemplo de referencia 33

4-furan-3-il-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0735] Se sintetizó 530 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 23 utilizando 5-amino-4-furan-3-il-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,08 g, 3,98 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 32 (rendimiento: 30%).

5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.41 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.83-3.05 (6H, m), 3.09-3.21 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.46 (1H, dd, $J = 0.9, 1.8$ Hz), 6.78-6.92 (4H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 0.9, 1.5$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 1.5, 1.8$ Hz).

Ejemplo de referencia 34

ácido 2-metil-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)propanoico

10 [0736] Se sintetizó 145 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 16 utilizando 2,3,5-trimetilfenol (138 g, 1,01 mol) (rendimiento: 64%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.59 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.24 (3H, s), 6.54 (1H, s), 6.72 (1H, s).

Ejemplo de referencia 35

2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

15 [0737] Se añadió ácido polifosfórico (1,5 kg) a ácido 2-metil-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)propanoico (226 g, 1,02 mol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 34, y la mezcla se agitó a 70°C. Después de la reacción durante 2 horas, la mezcla resultante se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con 0,5 N de solución acuosa de hidróxido de sodio y solución salina saturada y se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se añadió metanol al residuo, y los cristales generados se recogieron por filtración para dar 164 g del compuesto del título (rendimiento: 79%).

20 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.44 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.51 (3H, s), 6.63 (1H, s).

Ejemplo de referencia 36

5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

25 [0738] Se añadió bromo (12,3 ml, 241 mmol) gota a gota a una solución de ácido acético (400 ml) conteniendo 2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (40,9 g, 200 mmol) sintetizada en el Ejemplo de referencia 35, y luego se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, se vertió la solución de reacción en una solución acuosa al 5% de sulfito de sodio. Los cristales generados se recogieron por filtración y se recristalizaron en metanol para dar 47,4 g del compuesto del título (rendimiento: 84%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.44 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.66 (3H, s).

Ejemplo de referencia 37

30 2,2,4,6,7-pentametil-5-[4-(4-metilfenil)piperazini-1-il]-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0739] Se sintetizó 970 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 19 usando 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (2,00 g, 7,06 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 36 y 1-(4-metilfenil)piperazina (2,49 g, 14,1 mmol) (rendimiento: 36%).

35 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.43 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.07-3.21 (4H, m), 3.25-3.42 (4H, m), 6.87-6.95 (2H, m), 7.06-7.14 (2H, m).

Ejemplo de referencia 38

5-[3-(4-metoxifenil)-4-metilpiperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

40 [0740] Se sintetizó 2,41 g del compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros (3:2) de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 19 usando 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (2,27 g, 8,02 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 36 y 2-(4-metoxifenil)-1-metilpiperazina (3,31 g, 16,0 mmol) (rendimiento: 74%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.30-1.49 (6H, m), 2.07-2.14 (4.2H, m), 2.18 (1.8H, s), 2.26 (1.2H, s), 2.41 (1.8H, s), 2.44-2.60 (2.8H, m), 2.63(1.2H, s), 2.67-2.89 (2H, m), 2.91-3.01 (1H, m), 3.03-3.17 (1H, m), 3.21-3.43 (1H, m), 3.52-3.73 (1H, m), 3.80 (3H, s), 6.81-6.91 (2H, m), 7.22-7.34 (2H, m).

45 Ejemplo de referencia 39

5-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4-metilpiperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0741] Se obtuvo 794 mg del compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros (3:2) de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 19 usando 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (991 mg, 3,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 36 y 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metilpiperazina (1,65 g, 7,00 mmol) (rendimiento: 52%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.35-1.48 (6H, m), 2.13 (4.2 H, m), 2.18 (1.8H, s), 2.27 (1.2H, s), 2.42 (1.8H, s), 2.46-2.61 (4.2H, m), 2.70-2.89 (2H, m), 2.93-3.02 (1H, m), 3.04-3.16 (1H, m), 3.24-3.44 (1H, m), 3.53-3.73 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.77-6.84 (1H, m), 6.85-6.97 (2H, m).

Ejemplo de referencia 40

10 5-[2-(4-metoxifenil)morfolin-4-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0742] Se obtuvo 621 mg del compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros (3:2) de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 19 usando 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (708 mg, 2,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 36 y 2-(4-metoxifenil)morfolina (966 mg, 5,00 mmol) (rendimiento: 63%).

15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.34-1.48 (6H, m), 2.14 (1.2H, s), 2.20 (1.8H, s), 2.26 (1.2H, s), 2.45 (1.8H, s), 2.56 (1.8H, s), 2.63-2.76 (2.2H, m), 2.79-2.96 (1H, m), 3.25-3.45 (1H, m), 3.45-3.67 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.89-4.13 (2H, m), 4.57-4.68 (1H, m), 6.81-6.93 (2H, m), 7.27-7.35 (2H, m).

Ejemplo de referencia 41

5-(2-benzilmorfolin-4-il)-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

20 [0743] Se obtuvo 748 mg del compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros (3:2) de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 19 usando 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (708 mg, 2,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 36 y 2-benzilmorfolina (1,22 g, 5,01 mmol) (rendimiento: 79%).

25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.35-1.48 (6H, m), 2.08-2.19 (3 H, m), 2.24-2.33 (3H, m), 2.51 (1.2H, s), 2.57 (1.8H, s), 2.60-2.73 (3H, m), 2.89-3.01 (1H, m), 3.06-3.26 (1H, m), 3.36-3.56 (1H, m), 3.71-3.99 (3H, m), 7.14-7.33 (5H, m).

Ejemplo de referencia 42

5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0744] Se sintetizó 16,1 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 19 usando 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (19,0 g, 67,1 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 36 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (38,7 g, 201 mmol) (rendimiento: 61%).

30 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.43 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.04-3.29 (6H, m), 3.31-3.42 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.83-6.91 (2H, m), 6.93-7.01 (2H, m).

Ejemplo de referencia 43

ácido (2,3,5-trimetilfenoxi)acético

35 [0745] Se obtuvo 28,7 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 16 utilizando 2,3,5-trimetilfenol (25,0 g, 184 mmol) (rendimiento: 84%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.69 (1H, s).

Ejemplo de referencia 44 4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0746] Se obtuvo 20,7 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 17 utilizando ácido (2,3,5-trimetilfenoxi)acético (28,7 g, 148 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 43 (rendimiento: 79%).

40 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.52 (3H, s), 4.58 (2H, s), 6.64 (1H, s).

Ejemplo de referencia 45

5-bromo-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0747] Se añadió N-bromosuccinimida (27,1 g, 152 mmol) a una solución de cloruro de metileno (200 ml) conteniendo 4,6,7-trimetil-benzofuran-3(2H)-ona (20,7 g, 117 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 44, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió agua al residuo. Los cristales generados se recogieron por filtración y se recrystalizaron en acetato de etilo para dar 24,0 g del compuesto del título (rendimiento: 80%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2.27 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.67 (3H, s), 4.61 (2H, s).

Ejemplo de referencia 46

5-bromo-4,6,7-trimetil-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piran]-3-ona

[0748] Se añadió terc-butóxido de potasio (2,63 g, 23,5 mmol) a una solución de THF (60 ml) conteniendo 5-bromo-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3(2H)-ona (2,00 g, 7,83 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 45 y bis(2-bromoetil)éter (2,72 g, 11,7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 horas, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo usando acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 98:2 a 92:8) para dar 200 mg del compuesto del título (rendimiento: 8%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.44-1.55 (2H, m), 2.02-2.18 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.80-3.94 (2H, m), 3.99-4.10 (2H, m).

Ejemplo de referencia 47

5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-4,6,7-trimetil-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piran]-3-ona

[0749] Se sintetizó 100 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 19 usando 5-bromo-4,6,7-trimetil-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piran]-3-ona (240 mg, 0,738 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 46 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (426 mg, 2,21 mmol) (rendimiento: 31%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.43-1.53 (2H, m), 2.02-2.18 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.04-3.42 (8H, m), 3.79 (3H, s), 3.82-3.94 (2H, m), 3.99-4.09 (2H, m), 6.83-6.91 (2H, m), 6.93-7.01 (2H, m).

Ejemplo de referencia 48

5-bromo-4,6,7-trimetil-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-3-ona

[0750] Se sintetizó 430 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 45 usando 5-bromo-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,00 g, 3,92 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 45 y 1,4-dibromobutano (1,27 g, 5,88 mmol) (rendimiento: 35%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.81-2.14 (8H, m), 2.25 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.67 (3H, s).

Ejemplo de referencia 49

5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-4,6,7-trimetil-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-3-ona

[0751] Se obtuvo 180 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 19 usando 5-bromo-4,6,7-trimetil-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-3-ona (400 mg, 1,29 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 48 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (652 mg, 3,39 mmol) (rendimiento: 33%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.81-2.11 (8H, m), 2.17 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.04-3.42 (8H, m), 3.79 (3H, s), 6.83-6.91 (2H, m), 6.93-7.01 (2H, m).

Ejemplo de referencia 50

1,2,5-trimetil-3-(prop-2-en-1-iloxi)benzeno

[0752] Se obtuvo 61,7g del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 1 utilizando 2,3,5-trimetilfenol (50,0 g, 368 mmol) y bromuro de alilo (38,1 ml) (rendimiento: 95%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2.13 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.48-4.52 (2H, m), 5.21-5.30 (1H, m), 5.38-5.47 (1H, m), 6.00-6.15 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.61 (1H, s).

Ejemplo de referencia 51

2,3,5-trimetil-6-prop-2-en-1-il-fenol

[0753] Se obtuvo 52,0 g del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 2 utilizando 1,2,5-trimetil-3-(prop-2-en-1-iloxi)benzeno (61,7 g, 351 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 50 (rendimiento: 84%).

5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2.14 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.41 (2H, dt, $J = 5.8, 1.6$ Hz), 4.86 (1H, s), 5.03-5.14 (2H, m), 5.89-6.05 (1H, m), 6.63 (1H, s).

Ejemplo de referencia 52

2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

10 [0754] Se añadió ácido clorhídrico concentrado (130 ml) a una solución de etanol (520 ml) conteniendo 2,3,5-trimetil-6-prop-2-en-1-il-fenol (52,0 g, 295 mmol) sintetizada en el Ejemplo de referencia 51, y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5) para dar 35,7 g del compuesto del título como un producto aceitoso (rendimiento: 69%).

15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.49 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.11 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.71 (1H, dd, $J = 15.1, 7.7$ Hz), 3.22 (1H, dd, $J = 15.1, 8.8$ Hz), 4.85-5.00 (1H, m), 6.50 (1H, s).

Ejemplo de referencia 53

5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

20 [0755] Se obtuvo 43,4 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando 2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (35,7 g, 203 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 52 (rendimiento: 84%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.47 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.17 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.77 (1H, dd, $J = 15.1, 7.7$ Hz), 3.28 (1H, dd, $J = 15.1, 8.8$ Hz), 4.84-4.97 (1H, m).

25 Ejemplo de referencia 54

(2R)-5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano y (2S)-5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

30 [0756] Se fraccionó 5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (13,5 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 53 mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALCEL OD fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano). Se concentró la solución de fracción formada por una sustancia ópticamente activa teniendo un menor tiempo de retención para dar 5,76 g de la forma (R) como un sólido (>99.9% ee, rotación óptica específica $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.6^\circ$ ($c = 0.52$, cloroformo)). Además, la solución de fracción que comprendía una sustancia ópticamente activa con un tiempo de retención más largo se concentró para dar 6,55 g de la forma (S) de un sólido (> 99,9% de ee, rotación óptica específica $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16,5^\circ$ ($c = 0,52$, cloroformo)).

35 Ejemplo de referencia 55

4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina-1-carboxilato terc-butílico

40 [0757] Se obtuvo 16,1 g del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 19 usando 5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (20,0 g, 78,4 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 53 y piperazina-1-carboxilato terc-butílico (43,7 g, 235 mmol) (rendimiento: 57%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.49 (9H, s), 2.08 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.69 (1H, dd, $J = 15.1, 7.9$ Hz), 2.94-3.09 (4H, m), 3.20 (1H, dd, $J = 15.1, 8.7$ Hz), 3.40-3.61 (4H, m), 4.81-4.94 (1H, m).

Ejemplo de referencia 56

1-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

45 [0758] Se añadió 4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina-1-carboxilato terc-butílico (16,1 g, 44,7 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 55 a una solución de acetato de etilo conteniendo 2N de ácido clorhídrico, y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa de

2N de hidróxido de sodio, y la mezcla se extrajo usando acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y se secó usando sulfato de sodio anhidro. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo-metanol 90:10) para dar 11,3 g del compuesto del título como un producto aceitoso (rendimiento: 97%).

5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J = 15.1, 8.0 Hz), 2.91-3.12 (8H, m), 3.20 (1H, dd, J = 15.1, 8.7 Hz), 4.80-4.94 (1H, m).

Ejemplo de referencia 57

4-(2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina-1-carboxilato terc-butílico

10 [0759] Se añadió t-butoxido de sodio (13,45 g, 140 mmol) a una mezcla de tolueno (300 ml) conteniendo 4-(2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (28,32 g, 100 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 36, N-Boc-piperazina (22,35 g, 120 mmol), acetato del paladio (448 mg, 2 mmol) y BINAP (3,74 g, 6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a reflujo con atmósfera de argón. Después de una reacción durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó usando sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 9:1 a 4:1) y se recristalizó en hexano para dar 20,5 g del compuesto del título (rendimiento: 53%).

15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.42 (6H, s), 1.49 (9H, s), 2.17 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.91-2.99 (2H, m), 3.07-3.16 (2H, m), 3.33-3.42 (2H, m), 3.62-3.71 (2H, m).

Ejemplo de referencia 58

20 2,2,4,6,7-pentametil-5-piperazin-1-il-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0760] Se sintetizó 10,32 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 56 utilizando 4-(2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazino-1-carboxilato terc-butílico (19,43 g, 50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 57 (rendimiento: 72%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.42 (6 H, s), 2.17 (3 H, s), 2.34 (3 H, s), 2.58 (3 H, s), 2.89 -3.02 (6 H, m), 3.08 -3.21 (2 H, m).

25 Ejemplo de referencia 59

5-[4-(4-metoxi-3-metilfenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

30 [0761] Se añadió t-butoxido de sodio (999 mg, 10,4 mmol) a una mezcla de tolueno (18 ml) conteniendo 2,2,4,6,7-pentametil-5-piperazin-1-il-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,00 g, 3,47 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 58, 4-bromo-2-metilanol (2,09 g, 10,4 mmol), acetato del paladio (39 mg, 0,174 mmol) y BINAP (325 mg, 0,522 mmol) y la mezcla se agitó calentando a reflujo durante 15 horas. Una vez enfiada a temperatura ambiente, la solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5 a 85:15). La cristalización se realizó usando acetato de etilo-hexano para dar 320 mg del compuesto del título (rendimiento: 23%). Punto de fusión: 129-131°C

35 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.43 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.02-3.42 (8H, m), 3.80 (3H, s), 6.74-6.84 (2H, m), 6.85-6.89 (1H, m).

Ejemplo de referencia 60

4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazino-1-carboxilato terc-butílico

40 [0762] Se obtuvo 4,88 g del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 57 usando 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (9,42 g, 35 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 4 y piperazino-1-carboxilato terc-butílico (7,82 g, 42 mmol) (rendimiento: 37%).

45 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6 H, s), 1.48 -1.52 (9 H, m), 2.07 (3 H, s), 2.14 (3 H, s), 2.20 (3 H, s), 2.90 (2 H, s), 2.93 -3.12 (4 H, m), 3.39 -3.50 (2 H, m), 3.50 -3.62 (2 H, m).

Ejemplo de referencia 61

1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0763] Se obtuvo 0,85 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 56 utilizando 4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazino-1-carboxilato terc-butílico (4,87 g, 13,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 60 (rendimiento: 24%).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1.36 (6 H, s), 1.94 (3 H, s), 2.09 (3 H, s), 2.11 (3 H, s), 2.85 (2 H, s), 2.89-3.12 (8 H, m), 6.25-7.61 (1 H, m).

Ejemplo de referencia 62

4-(2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato terc-butílico

[0764] Se añadió 1,4-diazepano-1-carboxilato terc-butílico (2,50 g, 12,5 mmol), acetato del paladio (70,0 mg, 0,312 mmol), BINAP (579 mg, 0,901 mmol) y terc-butóxido de sodio (1,79 g, 18,6 mmol) a una solución de tolueno (20 ml) conteniendo 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,77 g, 6,25 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 36, y la mezcla se calentó a reflujo con atmósfera de argón durante 29 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo usando acetato de etilo. El extracto se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo: 100:0 a 95:5) para dar 340 mg del compuesto del título (rendimiento: 14%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.42 (6H, s), 1.49 (9H, d, J = 4.2 Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.05-3.25 (4H, m), 3.40-3.75 (4H, m).

Ejemplo de referencia 63

5-(1,4-diazepan-1-il)-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0765] Se sintetizó 456 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 56 utilizando 4-(2,2,4,6,7-pentametil-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato terc-butílico (600 mg, 1,54 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 62 (rendimiento: 100%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.42 (6H, s), 1.80-1.92 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.95-3.30 (8H, m), 3.78(3H, s).

Ejemplo de referencia 64

5-[4-(4-metoxifenil)-1,4-diazepan-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0766] Se añadió bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (20,0 mg, 0,0387 mmol) y terc-butóxido de sodio (500 mg, 5,16 mmol) a una solución de *o*-xileno (20 ml) conteniendo 5-(1,4-diazepan-1-il)-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona sintetizados en el Ejemplo de referencia 63, y la mezcla se agitó con atmósfera de argón a 120 °C durante 12 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo usando acetato de etilo. El extracto se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 a 90:10) para dar 240 mg del compuesto del título (rendimiento: 45%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.41 (6H, s), 1.85-2.01 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.00-3.30 (4H, m), 3.56-3.75 (4H, m), 3.77 (3H, s), 6.72 (2H, d, J = 9.3 Hz), 6.84 (2H, d, J = 9.3 Hz).

Ejemplo de referencia 65

2-bromo-3,5-dimetilfenol

[0767] Se añadió N-bromosuccinimida (178 g, 1,00 mmol) poco a poco a una solución de tolueno (1,0 l) conteniendo 3,5-dimetilfenol (122 g, 1,00 mol) enfriando con hielo, y luego la mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y luego el residuo se suspendió en hexano (400 ml) para eliminar sustancias insolubles por filtración. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 9:1) para dar 61,6 g del compuesto del título (rendimiento: 31%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2.23 (3H, s), 2.34 (3H, s), 5.51 (1H, s), 6.60-6.64 (1H, m), 6.66-6.69 (1H, m).

Ejemplo de referencia 66

ácido 2-(2-bromo-3,5-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoico

[0768] Se sintetizó 8,10 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 16 utilizando 2-bromo-3,5-dimetilfenol (7,61 g, 37,8 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 65 (rendimiento: 75%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.64 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.39 (3H, s), 6.73 (1H, s), 6.85 (1H, s).

Ejemplo de referencia 67

7-bromo-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

5 [0769] Se sintetizó 2,57 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 17 utilizando ácido 2-(2-bromo-3,5-dimetilfenoxi)-2-metilpropanóico (4,00 g, 13,9 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 66 (rendimiento: 69%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.49 (6H, s), 2.45 (3H, s), 2.51 (3H, s), 6.74 (1H, s).

Ejemplo de referencia 68

7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

10 [0770] Se agitó una mezcla de 7-bromo-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (2,90 g, 10,8 mmol) sintetizada en el Ejemplo de referencia 67, bromuro de cobre (1,86 g, 13,0 mmol) y una solución al 28% de metanol/metóxido de sodio (60 ml) calentando a reflujo durante 15 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo usando acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Después, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 99:1 a 94:6) para dar 1,18 g del compuesto del título (rendimiento: 50%).

15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.47 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s).

Ejemplo de referencia 69

7-hidroxi-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

20 [0771] Se agitó una mezcla de 7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,10 g, 4,99 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 68, ácido bromhídrico al 48% (20 ml) y ácido acético (4 ml) a 100 °C durante 15 horas. La solución de reacción se vertió en agua fría saturada con bicarbonato sódico en un baño de hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5 a 80:20) para dar 980 mg del compuesto del título (rendimiento: 95%).

25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.47 (3H, s), 4.88 (1H, s), 6.58 (1H, s).

Ejemplo de referencia 70

7-(metoximetoxi)-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

30 [0772] Se añadieron carbonato potásico (1,23 g, 8,92 mmol) y clorometilmetiléter (magnesio 539, 6,69 mmol) secuencialmente a una suspensión de DMF (20 ml) conteniendo 7-hidroxi-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (920 mg, 4,46 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 69 a 0°C. La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La mezcla resultante se vertió en agua saturada con bicarbonato sódico y la extracción se realizó utilizando acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5 a 85:15) para dar 920 mg del compuesto del título (rendimiento: 82%).

35 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.45 (6H, s), 2.34 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.58 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.62 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 71

5-bromo-7-(metoximetoxi)-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

40 [0773] Se sintetizó 990 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando 7-(metoximetoxi)-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (920 mg, 3,68 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 70 (rendimiento: 82%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.49 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.58 (3H, s), 5.22 (2H, s).

Ejemplo de referencia 72

45 7-(metoximetoxi)-5-[4-(4-metoxifenil)piperazini-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0774] Se obtuvo 800 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 19 usando 5-bromo-7-(metoximetoxi)-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (990 mg, 3,01 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 71 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (1,73 g, 9,02 mmol) (rendimiento: 60%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.45 (6H, s), 2.39 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.03-3.28 (6H, m), 3.29-3.42 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

Ejemplo de referencia 73

7-hidroxi-5-[4-(4-metoxifenil)piperazini-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0775] Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml) a una solución de etanol (16 ml) conteniendo 7-(metoximetoxi)-5-[4-(4-metoxifenil)piperazini-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (800 mg, 1,82 mmol) sintetizada en el Ejemplo de referencia 72, y la mezcla se agitó calentando a reflujo durante 24 horas. Después de eso, se añadió además ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml) y la mezcla se agitó calentando a reflujo durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua fría saturada con bicarbonato sódico en un baño de hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se cristalizó usando acetato de etilo y hexano para dar 630 mg del título compuesto (rendimiento: 87%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.45 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.02-3,42 (8H, m), 3.79 (3H, s), 4.97 (1H, s), 6.82-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

Ejemplo de referencia 74

7-etoxi-5-[4-(4-metoxifenil)piperazini-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0776] Se añadió yoduro de etilo (88 mg, 0,567 mmol) a una suspensión de DMF (4 ml) conteniendo 7-hidroxi-5-[4-(4-metoxifenil)piperazini-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (150 mg, 0,378 mmol) sintetizados en el Ejemplo de referencia 73 y carbonato potásico (104 mg, 0,756 mmol) a 0°C. La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La mezcla resultante se vertió en agua y la extracción se realizó utilizando acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5 a 80:20) y se recristalizó en acetato de etilo y hexano para dar 70 mg del compuesto del título (rendimiento: 44%). Punto de fusión: 109-112°C

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.45 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.03-3.39 (8H, m), 3.79 (3H, s), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 6.91-7.01 (2H, m).

Ejemplo de referencia 75

5-bromo-7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0777] Se sintetizó 190 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando 7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (200 mg, 0,908 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 68 (rendimiento: 70%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.47 (6H, s), 2.44 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.92 (3H, s).

Ejemplo de referencia 76

7-metoxi-5-[4-(4-metoxifenil)piperazini-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0778] Se sintetizó 90 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 19 usando 5-bromo-7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (190 mg, 0,635 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 75 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (366 mg, 1,91 mmol) (rendimiento: 35%). Punto de fusión: 125-127°C (acetato de etilo-hexano)

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.03-3.41 (8H, m), 3.79 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.81-6.90 (2H, m), 6.91-7.00 (2H, m).

Ejemplo de referencia 77

2-bromo-1,5-dimetil-3-(prop-2-er-1-ilo)benzeno

[0779] Se obtuvo 40,4 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 1 utilizando 2-bromo-3,5-dimetilfenol (35,0 g, 174 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 65 y bromuro de alilo (18,1 ml, 209 mmol) (rendimiento: 96%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2.27 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.57 (2H, dt, $J = 4.9, 1.7$ Hz), 5.26-5.33 (1H, m), 5.45-5.54 (1H, m), 6.00-6.14 (1H, m), 6.53-6.57 (1H, m), 6.67-6.71 (1H, m).

Ejemplo de referencia 78

2-bromo-3,5-dimetil-6-prop-2-en-1-il-fenol

- 5 [0780] Se obtuvo 24,4 g del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 2 utilizando 2-bromo-1,5-dimetil-3-(prop-2-en-1-iloxi)benzeno (40,4 g, 168 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 77 (rendimiento: 60%).
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2.23 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.45 (2H, dt, $J = 6.0, 1.6$ Hz), 4.92-5.04 (2H, m), 5.64 (1H, s), 5.86-6.00 (1H, m), 6.67 (1H, s).

- 10 Ejemplo de referencia 79

7-bromo-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0781] Se obtuvo 22,8 g del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 52 utilizando 2-bromo-3,5-dimetil-6-prop-2-en-1-il-fenol (24,1 g, 100 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 78 (rendimiento: 95%).

- 15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.52 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.16 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.79 (1H, dd, $J = 15.3, 7.6$ Hz), 3.31 (1H, dd, $J = 15.3, 8.8$ Hz), 4.96-5.10 (1H, m), 6.56 (1H, s).

Ejemplo de referencia 80

7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

- 20 [0782] Se agitó una mezcla de 7-bromo-2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (10,0 g, 41,5 mmol) sintetizada en el Ejemplo de referencia 79, yoduro de cobre (7,88 g, 41,5 mmol) y una solución al 28% de metanol/metóxido de sodio (41,5 ml) y DMF (20,7 ml) a 120°C durante 2 horas. Una vez enfriada, se añadió 3N de ácido clorhídrico a la solución de reacción para neutralizarla y se diluyó con acetato de etilo. Las sustancias insolubles se eliminaron por filtración con celita, y el filtrado obtenido se lavó con agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó usando sulfato de magnesio, y después el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 94:6) para dar 5,5 g del compuesto del título como un producto aceitoso (rendimiento: 69%).

- 25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.48 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.14 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J = 15.2, 7.5$ Hz), 3.20 (1H, dd, $J = 15.2, 9.0$ Hz), 3.83 (3H, s), 4.91-5.03 (1H, m), 6.45 (1H, s).

Ejemplo de referencia 81

- 30 7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0783] Se obtuvo 4,74 g del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 80 usando 7-bromo-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (7,23 g, 30,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 79 y una solución de etóxido/etanol al 28% (30 ml) (rendimiento: 77%).

- 35 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.46 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.14 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.67 (1H, dd, $J = 15.3, 7.3$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J = 15.3, 8.7$ Hz), 4.07 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.88-5.03 (1H, m), 6.45 (1H, s).

Ejemplo de referencia 82

2,4,6-trimetil-7-(1-metiletoxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0784] Se obtuvo 1,38 g del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 80 usando 7-bromo-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (2,41 g, 10,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 79 y 1,67M de una solución de isopropóxido/isopropanol (30 ml) (rendimiento: 63%).

- 40 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.28 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.29 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.47 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.15 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J = 15.0, 7.1$ Hz), 3.20 (1H, dd, $J = 15.0, 8.8$ Hz), 4.50 (1H, spt, $J = 6.2$ Hz), 4.87-5.02 (1H, m), 6.45 (1H, s).

- 45 Ejemplo de referencia 83

5-bromo-7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0785] Se obtuvo 6,2 g del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando 7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (5,50 g, 28,6 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 80 (rendimiento: 80%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.48 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.24 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.76 (1H, dd, J = 15.3, 7.4 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 15.3, 8.9 Hz), 3.82 (3H, s), 4.91-5.04 (1H, m).

Ejemplo de referencia 84

5-bromo-7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0786] Se obtuvo 6,1 g del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando 7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (4,70 g, 22,8 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 81 (rendimiento: 94%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.46 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.24 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.75 (1H, dd, J = 15.3, 7.3 Hz), 3.27 (1H, dd, J = 15.3, 8.9 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.88-5.03 (1H, m).

Ejemplo de referencia 85

5-bromo-2,4,6-trimetil-7-(1-metiletoxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0787] Se obtuvo 1,52 g del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando 2,4,6-trimetil-7-(1-metiletoxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano (1,20 g, 5,45 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 82 (rendimiento: 93%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.26 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.27 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.45 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.24 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.75 (1H, dd, J = 15.3, 7.3 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 15.3, 8.9 Hz), 4.48 (1H, spt, J = 6.3 Hz), 4.87-5.00 (1H, m).

Ejemplo de referencia 86

4-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazino-1-carboxilato terc-butílico

[0788] Se obtuvo 3,26 g del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 19 usando 5-bromo-7-metoxi-2,4,6-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (3,0 g, 11,1 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 83 y piperazino-1-carboxilato terc-butílico (4,11 g, 22,1 mmol) (rendimiento: 78%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.45-1.50 (12H, m), 2.14 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J = 15.3, 7.7 Hz), 2.98-3.05 (4H, m), 3.20 (1H, dd, J = 15.3, 8.9 Hz), 3.42-3.57 (4H, m), 3.81 (3H, s), 4.88-5.01 (1H, m).

Ejemplo de referencia 87

4-(7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazino-1-carboxilato terc-butílico

[0789] Se obtuvo 3,86 g del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 19 usando 5-bromo-7-etoxi-2,4,6-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (4,0 g, 14,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 84 y piperazino-1-carboxilato terc-butílico (5,21 g, 28,0 mmol) (rendimiento: 71%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.46 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.49 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.68 (1H, dd, J = 15.2, 7.5 Hz), 2.96-3.07 (4H, m), 3.19 (1H, dd, J = 15.2, 8.9 Hz), 3.42-3.58 (4H, m), 4.04 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.85-4.99 (1H, m).

Ejemplo de referencia 88

1-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0790] Se obtuvo 2,35 g del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 56 utilizando 4-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazino-1-carboxilato (3,26 g, 8,67 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 86 (rendimiento: 98%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.48 (3H, d, J = 6.0 Hz), 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J = 15.2, 7.7 Hz), 2.88-3.10 (8H, m), 3.20 (1H, dd, J = 15.2, 9.0 Hz), 3.81 (3H, s), 4.88-5.00 (1H, m).

Ejemplo de referencia 89

1-(7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0791] Se obtuvo 2,8 g del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 56 utilizando 4-(7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperizino-1-carboxilato (3,80 g, 9,74 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 87 (rendimiento: 100%).

5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.34 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.46 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.17 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.68 (1H, dd, J = 15.1, 7.5 Hz), 2.91-3.08 (8H, m), 3.19 (1H, dd, J = 15.1, 8.7 Hz), 4.04 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.85-4.99 (1H, m).

Ejemplo de referencia 90

2-bromo-1,5-dimetil-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno

10 [0792] Se sintetizó 43,4 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 1 utilizando 2-bromo-3,5-dimetilfenol (35,6 g, 176 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 65 (rendimiento: 97%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.86 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.46 (2H, s), 4.98-5.02 (1H, m), 5.15-5.20 (1H, m), 6.50-6.57 (1H, m), 6.65-6.72 (1H, m).

Ejemplo de referencia 91

2-bromo-3,5-dimetil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol

15 [0793] Se sintetizó 38,1 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 2 utilizando 2-bromo-1,5-dimetil-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno (43,4 g, 170 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 90 (rendimiento: 88%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.96 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.99 (2H, s), 5.56-5.67 (1H, m), 5.90-6.01 (1H, m), 6.55 (1H, s).

20 Ejemplo de referencia 92

7-bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0794] Se sintetizó 26,0 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 52 utilizando 2-bromo-3,5-dimetil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol (38,1 g, 149 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 91 (rendimiento: 68%).

25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.52 (6H, s), 2.13 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.98 (2H, s), 6.55 (1H, s).

Ejemplo de referencia 93

7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0795] Se sintetizó 10,3 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 80 utilizando 7-bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (15,0 g, 58,8 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 92 (rendimiento: 85%).

30 [0796] Además, usando 2-metoxi-3,5-dimetilfenol (7,60 g, 41,7 mmol), la síntesis se llevó a cabo también según el siguiente método. Esto es, a una solución de n-heptano (76 ml) que contenía 2-metoxi-3,5-dimetilfenol (7,60 g, 41,7 mmol) y aldehído de isobutilo (5,71 ml, 62,6 mmol), se añadió ácido trifluorometanosulfónico (1,85 ml, 20,9 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a 55°C durante 2,5 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se lavó con agua y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo 100:0) y cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0-95:5) para dar 8,70 g del compuesto del título (rendimiento 100%).

35 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.49 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.89 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.44 (1H, s).

40 Ejemplo de referencia 94

5-bromo-7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0797] Se sintetizó 13,8 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando 7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (10,3 g, 50,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 93 (rendimiento: 97%).

45 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 2.23 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.76 (2H, s), 3.80 (3H, s).

Ejemplo de referencia 95

4-(7-metoxi-2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazino-1-carboxilato terc-butílico

[0798] Se sintetizó 3,97 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 19 usando 5-bromo-7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (3,74 g, 13,1 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 94 y piperazino-1-carboxilato terc-butílico (4,88 g, 26,2 mmol) (rendimiento: 78%).

5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.49 (15H, s), 2.12 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.89 (2H, s), 2.95-3.07 (4H, m), 3.40-3.57 (4H, m), 3.80 (3H, s).

Ejemplo de referencia 96

1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

10 [0799] Se sintetizó 2,48 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 56 utilizando 4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazino-1-carboxilato terc-butílico (3,97 g, 10,2 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 95 (rendimiento: 84%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.49 (6H, s), 2.15 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.89 (2H, s), 2.90-2.97 (4H, m), 3.00-3.10 (4H, m), 3.80 (3H, s).

Ejemplo de referencia 97

15 7-etoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0800] Se sintetizó 4,05 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 80 usando 7-bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (5,00 g, 19,6 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 92 y una solución de etóxido/etanol al 20% (rendimiento: 94%).

20 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.48 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.89 (2H, s), 4.07 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.44 (1H, s).

Ejemplo de referencia 98

5-bromo-7-etoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0801] Se sintetizó 5,38 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando 7-etoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (4,05 g, 18,4 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 97 (rendimiento: 98%).

25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.32 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.48 (6H, s), 2.23 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.95 (2H, s), 4.05 (2H, q, J = 6.9 Hz).

Ejemplo de referencia 99

5-[2-(4-metoxifenil)morfolin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

30 [0802] Utilizando 5-bromo-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (488 mg, 1,72 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 18 y 2-(4-metoxifenil)morfolina (500 mg, 2,59 mmol), se llevó a cabo la reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 59 para sintetizar 224 mg del compuesto del título (rendimiento 34%).

35 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.44 (3H, s), 1.45 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.77 (1H, dd, J = 11.7, 10.2 Hz), 2.83-2.94 (2H, m), 2.95-3.16 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.93-4.06 (1H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 4.66 (1H, dd, J = 10.2, 2.4 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.19 (1H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.7 Hz).

Ejemplo de referencia 100

1,4-dimetil-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno

[0803] Se sintetizó 35,3 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 1 utilizando 2,5-dimetilfenol (25,0 g, 205 mmol) (rendimiento: 100%).

40 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.85 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.98 (1H, s), 5.12 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.67 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.5 Hz).

Ejemplo de referencia 101

3,6-dimetil-2-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol

[0804] Se sintetizó 35,3 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 2 utilizando 1,4-dimetil-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno (35,3 g, 205 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 100 (rendimiento: 100%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.79 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.38 (2H, s), 4.65-4.70 (1H, m), 4.84-4.88 (1H, s), 5.02 (1H, s), 5.12 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

Ejemplo de referencia 102

2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0805] Se sintetizó 24.3 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 52 utilizando 3,6-dimetil-2-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol (35,3 g, 205 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 101 (rendimiento: 69%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.47 (6H, s), 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.92 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 7.5$ Hz).

Ejemplo de referencia 103

5-bromo-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0806] Se sintetizó 2,56 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando 2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (2,00 g, 11,3 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 102 (rendimiento: 89%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.47 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.95 (2H, s), 7.11 (1H, s).

Ejemplo de referencia 104

3-terc-butil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazini-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol

[0807] Una solución de pentano (2,00 ml, 3,08 mmol) que contenía 1,54 M de t-butil-litio se añadió gota a gota a una solución de THF (4 ml) que contenía 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (800 mg, 2,03 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 42 en atmósfera de argón a -70°C o inferior, y luego la mezcla se templó a 0°C . La solución de reacción se agitó enfriándola con hielo durante 30 minutos, y luego se le añadió agua y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y luego se secó usando sulfato de sodio anhidro. Se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo 100:0 a 8:1) y cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 a 8:1) para dar 300 mg del compuesto del título (rendimiento: 33%). Punto de fusión: 113 a 115°C .

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.03 (9H, s), 1.25 (3H, s), 1.69 (3H, s), 1.79 (1H, s), 2.03 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.00-3.42 (8H, m), 3.78 (3H, s), 6.86 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 9.2$ Hz).

Ejemplo de referencia 105

5-[4-(4-metoxifenil)piperazini-1-il]-2,2,3,4,6,7-hexametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol

[0808] Se añadió una solución de éter dietílico (5,60 ml, 6,38 mmol) que contenía 1,14 M de metil-litio gota a gota a una solución de tetrahydrofurano (20 ml) que contenía 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (2,00 g, 5,06 mmol) sintetizada en el Ejemplo de referencia 42 enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y se realizó la extracción utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y luego se secó usando sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó con presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó usando hexano para dar 2,00 g del compuesto del título (rendimiento: 96%). Punto de fusión: 139 a 141°C .

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.31 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.70 (1H, s), 2.08 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.00-3.40 (8H, m), 3.78 (3H, s), 6.86 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 9.2$ Hz).

Ejemplo de referencia 106

1-(4-metoxifenil)-4(2,2,4,6,7-pentametil-3-metilideno-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0809] Se añadió ácido clorhídrico al 10% (5 ml) a una suspensión de acetonitrilo (15 ml) conteniendo 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,3,4,6,7-hexametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol (1,70 g, 4,14 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 105, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y después de eso, se añadió una solución acuosa de carbonato de potasio al 10% al

residuo, de manera que la capa acuosa se convirtió en alcalina. A continuación, se realizó la extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y luego se secó usando sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó usando etanol para dar

5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.04-3.42 (8H, m), 3.79 (3H, s), 4.82 (1H, s), 5.32 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 9.5$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 9.5$ Hz).

Ejemplo de referencia 107

[(5-bromo-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3-il)oxi](terc-butil)dimetilsilano

10 [0810] Se añadió trietilamina (2,15 g, 21,2 mmol) y trifluorometanosulfonato terc-butil-dimetilsilílico (4,68 g, 17,7 mmol) secuencialmente a una solución de tolueno (100 ml) conteniendo 5-bromo-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3(2H)-ona (3,00 g, 11,8 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 45, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se vertió en agua saturada con bicarbonato sódico y la extracción se realizó utilizando acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice

15 (hexano-acetato de etilo 99:1 a 94/6) para dar 4,14 g del compuesto del título (rendimiento: 95%).
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0.25 (6H, s), 1.03 (9H, s), 2.42 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.70 (3H, s), 7.20 (1H, s).

Ejemplo de referencia 108

1-(3-[(terc-butil(dimetil)silil)oxi]-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

20 [0811] Se sintetizó 600 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 19 utilizando [(5-bromo-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3-il)oxi](terc-butil)dimetilsilano (980 mg, 2,65 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 107 (rendimiento: 47%).
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0.24 (6H, s), 1.02 (9H, s), 2.33 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.06-3.44 (8H, m), 3.79 (3H, s), 6.81-6.91 (2H, m), 6.92-7.02 (2H, m), 7.16 (1H, s).

Ejemplo de referencia 109

25 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3(2H)-ona

30 [0812] Se añadió ácido clorhídrico (5 ml) a una solución de THF (25 ml) conteniendo 1-(3-[(terc-butil(dimetil)silil)oxi]-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina (560 mg, 1,16 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 108, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con agua saturada con bicarbonato sódico. Se eliminó el THF de la mezcla de reacción a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5 a 85/15) para dar 310 mg del compuesto del título (rendimiento: 73%).
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.03-3.42 (8H, m), 3.79 (3H, s), 4.56 (2H, s), 6.81-6.91 (2H, m), 6.92-7.02 (2H, m).

35 Ejemplo de referencia 110

ácido 2-(2,3,5-trimetilfenoxi)propanoico

40 [0813] Se obtuvo 49,6 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 16 utilizando 2,3,5-trimetilfenol (36,2 g, 266 mmol) (rendimiento: 90%).
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.64 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.15 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.25 (3H, s), 4.75 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 6.44 (1H, s), 6.67 (1H, s).

Ejemplo de referencia 111

2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

45 [0814] Se obtuvo 30,5 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 17 utilizando ácido 2-(2,3,5-trimetilfenoxi)propanoico (49,5 g, 238 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 110 (rendimiento: 68%).
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.50 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.51 (3H, s), 4.57 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.63 (1H, s).

Ejemplo de referencia 112

5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0815] Se obtuvo 32,3 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 45 utilizando 2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (28,4 g, 149 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 111 (rendimiento: 81%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.51 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.27 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.66 (3H, s), 4.66 (1H, q, J = 6.9 Hz).

Ejemplo de referencia 113

[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3-il)oxi](trietil)silano

[0816] Se obtuvo 12,0 g del compuesto del título de la misma manera que se describió para el Ejemplo de referencia 107 usando 5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (10,0 g, 37,2 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 112 y trifluorometanosulfonato trietilsilico (14,8 g, 55,8 mmol) (rendimiento: 84%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0.73-0.82 (6H, m), 0.93-1.03 (9H, m), 2.34 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.64 (3H, s).

Ejemplo de referencia 114

1-(4-metoxifenil)-4-{2,4,6,7-tetrametil-3-[(trietilsilil)oxi]-1-benzofuran-5-il} piperazina

[0817] Se obtuvo 810 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 19 utilizando [(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3-il)oxi](trietil)silano (2,00 g, 5,22 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 113 (rendimiento: 31%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0.71-0.84 (6H, m), 0.93-1.05 (9H, m), 2.32 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.09-3.40 (8H, m), 3.79 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.94-7.03 (2H, m).

Ejemplo de referencia 115

5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0818] Se sintetizó 910 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 109 utilizando 1-(4-metoxifenil)-4-{2,4,6,7-tetrametil-3-[(trietilsilil)oxi]-1-benzofuran-5-il}piperazina (1,38 g, 2,79 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 114 (rendimiento: 86%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.50 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.05-3.41 (8H, m), 3.79 (3H, s), 4.55 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

Ejemplo de referencia 116

2-etil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0819] Se añadió terc-butóxido de potasio (74 mg, 0,473 mmol) a una mezcla de THF (2 ml) que contenía 2-etil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (150 mg, 0,394 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 115 y yodoetano (74 mg, 0,473 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 96/4 a 87/13) para dar 60 mg del compuesto del título (rendimiento: 37%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0.83 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (3H, s), 1.75-1.91 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.03-3.43 (8H, m), 3.79 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.93-7.01 (2H, m).

Ejemplo de referencia 117

ácido 2-(3,5-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoico

[0820] Se obtuvo un producto crudo purificado del compuesto del título (25,5 g) de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 16 utilizando 3,5-dimetilfenol (12,3 g, 100 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.59 (6H, s), 2.27 (6H, s), 6.56 (2H, s), 6.72 (1H, s).

Ejemplo de referencia 118

2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0821] Se obtuvo 11,8 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 35 utilizando el producto crudo purificado de ácido 2-(3,5-dimetilfenoxi)-2-metilpropanoico (25,5 g) sintetizado en el

Ejemplo de referencia 117 (rendimiento de dos etapas: 62%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.43 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.55 (3H, s), 6.63 (1H, s), 6.67 (1H, s).

Ejemplo de referencia 119

5-bromo-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona

[0822] Se añadió bromo (8,7 ml, 169 mmol) a una mezcla de acetonitrilo (200 ml) conteniendo 2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (30,7 g, 161 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 118 y acetato de sodio (14,5 g, 177 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa de sulfito de sodio al 5 % y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución salina saturada y se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Después, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 50:1-9/1) y se llevó a cabo la cristalización usando metanol para dar 26,2 g del compuesto del título (rendimiento: 61%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.44 (6H, s), 2.48 (3H, s), 2.68 (3H, s), 6.84 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 120

5-bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0823] Se añadió hidruro de litio y aluminio (2,33 mg, 61,5 mmol) a una suspensión de THF (70 ml) que contenía cloruro de aluminio (8,20 g, 6,15 mmol) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después se le añadió una solución de THF (30 ml) que contenía 5-bromo-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (6,63 g, 24,6 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 119 y la mezcla se agitó calentando a reflujo durante 2,5 horas. La solución de reacción se heló, y después de eso, se añadió agua gota a gota. Además se le añadió 0,5 N de una solución acuosa de hidróxido de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Las sustancias insolubles se eliminaron por filtración. El filtrado se sometió a extracción usando un disolvente mixto de acetato de etilo-éter dietílico (1:1). El extracto se lavó con solución salina saturada y luego se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 9:1). La cristalización se realizó usando metanol-acetato de etilo para dar 5,29 g del compuesto del título (rendimiento: 84%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.95 (2H, s), 6.51 (1H, s).

Ejemplo de referencia 121

1-(5-bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)etanona

[0824] Se añadió cloruro de aluminio (3,56 g, 26,7 mmol) a una mezcla de clorobenceno (40 ml) que contenía 5-bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (4,55 g, 17,8 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 120 y cloruro de acetilo (4,20 g, 53,4 mmol) a -40°C , y la mezcla se agitó a la misma temperatura. Después de agitar durante 1 hora, la solución de reacción se vertió en agua, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua saturada con bicarbonato sódico y se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Después, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 99:1-95/5) para dar 440 mg del compuesto del título (rendimiento: 8%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.48 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.97 (2H, s).

Ejemplo de referencia 122

(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol

[0825] Se añadió ácido m-cloroperbenzoico al 70% (1,95 g, 7,89 mmol) a una solución de tolueno (200 ml) conteniendo 2,3,5-trimetil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol (1,00 g, 5,26 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 2, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla resultante se vertió en agua y la extracción se realizó utilizando acetato de etilo. El extracto se lavó con sulfito de sodio al 5%, agua saturada con bicarbonato sódico y solución salina saturada y se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Después, se realizó la concentración a presión reducida, y el residuo se disolvió en tolueno (10 ml). A esta solución se añadió ácido trifluoroacético (0,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la solución de reacción se vertió en agua saturada con bicarbonato sódico y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-85/15) para dar 420 mg del compuesto del título (rendimiento: 39%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.44 (3H, s), 1.88 (1H, dd, $J = 6.6, 7.2$ Hz), 2.08 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.80 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.13 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.61 (1H, dd, $J = 7.2, 11.7$ Hz), 3.67 (1H, dd, $J = 6.6, 11.7$ Hz), 6.51 (1H, s).

5 Ejemplo de referencia 123

(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol

[0826] Se sintetizó 720 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando (2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol (860 mg, 0,908 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 122 (rendimiento: 61%).

10 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.43 (3H, s), 1.84 (1H, dd, $J = 6.0, 7.2$ Hz), 2.16 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.86 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.22 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 7.2, 11.7$ Hz), 3.68 (1H, dd, $J = 6.0, 11.7$ Hz).

Ejemplo de referencia 124

2-(metoximetil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

15 [0827] Se añadió hidruro de sodio al 60% (60 mg, 1,46 mmol) a una solución de THF (3 ml) que contenía (2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol (200 mg, 0,970 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 122 enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos. Después de eso, se le añadió yoduro de metilo (413 mg, 2,19 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 15 horas. Después, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 98:2-92:8) para dar 140 mg del compuesto del título (rendimiento: 66%).

20 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.40 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.92 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.20 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.34 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 7.45-7.49 (2H,

[0828] m).

25 Ejemplo de referencia 125

5-bromo-2-(metoximetil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0829] Se obtuvo 120 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando 2-(metoximetil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (140 mg, 0,635 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 124 (rendimiento: 63%).

30 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.45 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.84 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.19 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.41 (3H, s), 3.44 (2H, s).

Ejemplo de referencia 126

2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

35 [0830] Se añadió carbonato cálcico (1,37 g, 13,7 mmol) y dicloroyodato de benciltrimetilamonio (4,04 g, 11,6 mmol) secuencialmente a una solución de tolueno (20 ml)/metanol (10 ml) que contenía 2,3,5-trimetil-6-(2-metil-prop-2-en-1-il)fenol (1,00 g, 5,26 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 2 enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Después, la solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua y acetato de etilo al residuo para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de sulfito de sodio al 10% y solución salina saturada, y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0-95:5) para dar 3,05 g del compuesto del título (rendimiento: 92%).

40 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.66 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.95 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.20 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.40 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 6.51 (1H, s).

Ejemplo de referencia 127

45 2-[(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

[0831] Se añadió ftalimida de potasio (702 mg, 3,79 mmol) a una solución de DMF (10 ml) que contenía 2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (1,00 g, 3,16 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia

126, y la mezcla se agitó a 140°C durante 15 horas. Después, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se le añadió agua y acetato de etilo para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-75/25) para dar 730 mg del compuesto del título (rendimiento: 69%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.54 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.89 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.24 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.89 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.95 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.36 (1H, s), 7.64-7.73 (2H, m), 7.76-7.87 (2H, m).

Ejemplo de referencia 128

2-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

[0832] Se obtuvo 530 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando 2-[(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (730 mg, 2,18 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 127 (rendimiento: 59%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.55 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.97 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.31 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.88 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.93 (1H, d, J = 13.8 Hz), 7.65-7.74 (2H, m), 7.75-7.85 (2H, m).

Ejemplo de referencia 129

1-(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanoamina

[0833] Se añadió monohidrato de hidrazina (87 mg, 1,73 mmol) a una solución de etanol (13 ml) que contenía 2-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (530 mg, 1,28 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 129, y la mezcla se agitó calentando a reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se le añadió 6N de ácido clorhídrico (10 ml), seguido de agitación calentando a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se le añadió 1N una solución acuosa de hidróxido de sodio para hacerla débilmente básica, seguido de la extracción con éter diisopropílico. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo 80:20-0:100) para dar 250 mg del compuesto del título (rendimiento: 69%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.31 (2H, brs), 1.42 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.81 (1H, d, J = 13.5 Hz), 2.877 (1H, d, J = 15.6 Hz), 2.881 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.13 (1H, d, J = 15.6 Hz).

Ejemplo de referencia 130

1-(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)-N,N-dimetilmetanoamina

[0834] Se añadió solución acuosa de formalina al 37% (0,5 ml) a una solución de metanol (6 ml) que contenía 1-(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanoamina (250 mg, 0,880 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 129, ácido acético (140 mg, 2,33 mmol) y cianoborohidruro de sodio (98 mg, 1,56 mol) enfriando con hielo. La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Se añadió acetato de etilo y agua saturada con bicarbonato sódico a la solución de reacción para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo 97:3-88:12) para dar 220 mg del compuesto del título (rendimiento: 80%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.42 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.32 (6H, s), 2.33 (3H, s), 2.50 (2H, s), 2.84 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.19 (1H, d, J = 15.6 Hz).

Ejemplo de referencia 131

N-metil-1-fenil-N-[(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]metanoamina

[0835] Se añadió N-metilbencilamina (766 mg, 3,16 mmol) y carbonato potásico (1,09 g, 7,90 mmol) a una solución de DMA (5 ml) que contenía 2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (1,00 g, 3,16 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 126, y la mezcla se agitó calentando a reflujo durante 4 horas. Después de eso, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se le añadió agua y acetato de etilo para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 99:1-93:7) para dar 730 mg del compuesto del título (rendimiento: 75%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.44 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.59 (1H, d, J = 13.8 Hz), 2.63 (1H, d, J = 13.8 Hz), 2.75 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.07 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.54 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.68 (1H, d, J = 13.5 Hz), 6.47 (1H, s), 7.17-7.33 (5H, m).

Ejemplo de referencia 132

N-benzil-1-(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)-N-dimetilmetanoamina

5 [0836] Se obtuvo 380 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando N-metil-1-fenil-N-[(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]metanoamina (730 mg, 2,36 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 131 (rendimiento: 41%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.42 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.58 (1H, d, J = 13.8 Hz), 2.63 (1H, d, J = 13.8 Hz), 2.80 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.17 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.56 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.63 (1H, d, J = 13.5 Hz), 7.17-7.33 (5H, m).

Ejemplo de referencia 133

10 5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0837] Se obtuvo 2,01 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando 2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (2,00 g, 6,33 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 126 (rendimiento: 80%).

15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.66 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.02 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.27 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.42 (2H, s).

Ejemplo de referencia 134

5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2-[(metilsulfanil)metil]-2,3-dihidro-1-benzofurano

20 [0838] Se añadió tiometóxido de sodio (213 mg, 3,03 mmol) a una solución de DMA (3 ml) que contenía 5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (270 mg, 0,683 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 133, y la mezcla se agitó a 140°C durante 4 horas. Después de eso, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se le añadió agua y acetato de etilo para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0-90:10) para dar 130 mg del compuesto del título (rendimiento: 68%).

25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.53 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.79 (1H, d, J = 13.8 Hz), 2.83 (1H, d, J = 13.8 Hz), 2.94 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.26 (1H, d, J = 15.6 Hz).

Ejemplo de referencia 135

N,N-dibencil-1-(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanoamina

30 [0839] Se obtuvo 330 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 131 utilizando 5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (2,00 g, 6,33 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 133 y dibenzilamina (750 mg, 3,81 mmol) (rendimiento: 56%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.66 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.02 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.27 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.42 (2H, s).

Ejemplo de referencia 136

35 4-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]morfolina

[0840] Se obtuvo 220 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 131 utilizando 5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (270 mg, 0,683 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 133 y dibemorfolina (298 mg, 3,42 mmol) (rendimiento: 91 %).

40 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.42 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.46-2.69 (6H, m), 2.84 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.19 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.59-3.72 (4H, m).

Ejemplo de referencia 137

1-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]piperidina

45 [0841] Se añadió piperidina (323 mg, 3,80 mmol) y carbonato potásico (525 mg, 3,80 mmol) a una solución de DMA (3 ml) que contenía 5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (300 mg, 0,759 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 133, y la mezcla se agitó con irradiación de microondas a 150°C durante 10 horas. Después, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se le añadió agua y acetato de etilo

para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-85:15) para dar 170 mg del compuesto del título (rendimiento: 64%).
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.31-1.44 (5H, m), 1.45-1.56 (4H, m), 2.12 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.39-2.61 (6H, m), 2.82 (1H, d, J = 15.0 Hz), 3.17 (1H, d, J = 15.0 Hz).

Ejemplo de referencia 138

1,1-dióxido de 4-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]tiomorfolina

[0842] Se obtuvo 180 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 131 utilizando 5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (500 mg, 1,27 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 133 y tiomorfolina (516 mg, 3,82 mmol) (rendimiento: 35%).
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.43 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.69 (1H, d, J = 14.4 Hz), 2.74 (1H, d, J = 14.4 Hz), 2.82-3.30 (10H, m).

Ejemplo de referencia 139

1-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-1H-pirazol

[0843] Se añadió hidruro de sodio al 60 % (91 mg, 2,27 mmol) a una solución de DMF (2 ml) que contenía pirazol (155 mg, 2,27 mmol) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos. Después, se le añadió una solución de DMF (1,5 ml) que contenía 5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (300 mg, 0,759 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 133 y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas y a 120°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se distribuyó usando una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-85:15) para dar 185 mg del compuesto del título (rendimiento: 71 %).
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.40 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.92 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.20 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.34 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 7.45-7.49 (2H, m).

Ejemplo de referencia 140

1-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-2-metil-1H-imidazol

[0844] Se obtuvo 120 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 139 utilizando 5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (300 mg, 0,759 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 133 y metilimidazol (186 mg, 2,27 mmol) (rendimiento: 45%).
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.40 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.98 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,04 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,96 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,07 (1H, d, J = 14,7 Hz), 6,89-6,95 (2H, s).

Ejemplo de referencia 141

8-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano

[0845] Se añadió 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (725 mg, 5,06 mmol) y carbonato potásico (699 mg, 5,06 mmol) a una solución de DMA (3 ml) que contenía 5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (400 mg, 1,01 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 133, y la mezcla se agitó con irradiación de microondas a 200°C durante 10 minutos. Después, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se le añadió agua y acetato de etilo para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-80:20) para dar 310 mg del compuesto del título (rendimiento: 75%).
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.42 (3H, s), 1.63-1,73 (4H, m), 2,12 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,53-2,77 (6H, m), 2,83 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,17 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,93 (4H, s).

Ejemplo de referencia 142

1-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-1H-pirrolidina

[0846] Se obtuvo 270 mg del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 141 utilizando 5-bromo-2-(yodometil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (400 mg, 1,01 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 133 y pirrolidina (359 mg, 5,05 mmol) (rendimiento: 79%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.45 (3H, s), 1.67-1.80 (4H, m), 2.15 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.46-2.74 (6H, m), 2.85 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.24 (1H, d, $J = 15.3$ Hz).

Ejemplo de referencia 143

N-benzil-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

[0847] Se sintetizó 13,3 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 19 usando 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (26,9 g, 0,10 mol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 4 y benzilamina (21,8 ml, 0,20 mol) (rendimiento: 45%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.88 (1H, brs), 2.93 (2H, s), 3.93 (2H, s), 7.25-7.47 (5H, m).

Ejemplo de referencia 144

2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

[0848] Se sintetizó 9,0 g del compuesto del título de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 20 utilizando N-benzil-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (13,0 g, 44,1 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 143 (rendimiento: 100%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.44 (6H, s), 2.00-2.11 (6H, m), 2.12 (3H, s), 2.93 (2H, s), 3.22 (2H, brs).

Ejemplo de referencia 145

2,2-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)imino]dietanol

[0849] Se disolvió 2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (6,15 g, 30,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 144 en 2-cloroetanol (40,5 ml). Se le añadió N-etildisopropilamina (15,6 ml, 90 mmol) y yoduro de potasio (4,98 g, 30,0 mmol) y la mezcla se agitó a 120°C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió y después se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó usando sulfato de sodio, y después el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 30:70) para dar 6,94 g del compuesto del título (rendimiento: 79%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.14-3.27 (4H, m), 3.46-3.63 (4H, m), 3.86 (2H, brs).

Ejemplo de referencia 146

N,N-bis(2-cloroetil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

[0850] Se añadió cloruro de metanosulfonilo (6,4 ml, 81,9 mmol) lentamente a una solución de piridina (60 ml) que contenía 2,2'-[(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)imino]dietanol (6,0 g, 20,5 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 145 enfriando con hielo. La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio se a la solución de reacción y después se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 3N de ácido clorhídrico, solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada y luego se secó usando sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 9:1) para dar 5,1 g del compuesto del título como un producto aceitoso (rendimiento: 81%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.48 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.33-3.55 (8H, m).

Ejemplo de referencia 147

hidrocloruro de 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0851] El licor madre después de la cristalización obtenida en el Ejemplo de referencia 61 se concentró, y el residuo se trató con 2N de una solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo para dar 2,52 g del compuesto del título como un polvo amorfo (rendimiento: 62,3%).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.36 (6 H, s), 2.10 (3 H, s), 2.11 (3 H, s), 2.86 (2 H, s), 3.02-3.27 (8 H, m), 9.14 (2 H, brs).

Ejemplo de referencia 148

N-benzil-2,2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

[0852] Se obtuvo 28,6 g del compuesto del título como un sólido amorfo de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 19 usando 5-bromo-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (26,0 g, 102 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 103 y benzilamina (16,4 g, 153 mmol) (rendimiento: 100%).

5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.01 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.93 (2H, s), 3.36 (1H, s), 4.27 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.25-7.45 (5H, m).

Ejemplo de referencia 149

2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

[0853] Se obtuvo 19,0 g del compuesto del título como un sólido amorfo de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 20 utilizando N-benzil-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (28,6 g, 102 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 148 (rendimiento: 97%).

10 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.45 (6H, s), 2.02 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.91 (2H, s), 6.34 (1H, s).

Ejemplo de referencia 150

6-bromo-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

[0854] Se obtuvo 1,14 g del compuesto del título como un sólido amorfo de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando 2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (2,00 g, 10,5 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 149 (rendimiento: 40%).

15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.44 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.58-4.00 (2H, m).

Ejemplo de referencia 151

2,2'-[(6-bromo-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)imino]dietanol

[0855] Se obtuvo 970 mg del compuesto del título como un sólido amorfo de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 145 utilizando 6-bromo-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (1,14 g, 4,22 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 150 (rendimiento: 64%).

25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.47 (6H, s), 2.22 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.01 (2H, s), 3.15-3.38 (4H, m), 3.55-3.70 (4H, m).

Ejemplo de referencia 152

6-bromo-N,N-bis(2-cloroetil)-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

[0856] Se obtuvo 492 mg del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 146 utilizando 2,2'-[(6-bromo-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)imino]dietanol (970 mg, 2,71 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 151 (rendimiento: 46%).

30 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.47 (6H, s), 2.21 (6H, s), 2.87 (2H, s), 3.26-3.59 (8H, m).

Ejemplo de referencia 153

1-cloro-2-metil-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benceno

[0857] Se añadió 3-bromo-2-metilpropeno (8,5 ml, 84,2 mmol) a una mezcla de DMF (200 ml) conteniendo 3-cloro-2-metilfenol (10,0 g, 70,1 mmol) y carbonato de potasio (19,4 g, 140 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se distribuyó usando acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y después se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 10:1) para dar 13,7 g del compuesto del título como un sólido amorfo (rendimiento: 99%).

35 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.84 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.42 (2H, s), 4.97-5.02 (1H, m), 5.08-5.12 (1H, m), 6.72 (1H, dd, J = 0.8, 8.0 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 0.8, 8.0 Hz), 7.05 (1H, t, J = 8.0 Hz).

Ejemplo de referencia 154

3-cloro-2-metil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol

- 5 [0858] Se hizo reaccionar una solución de N,N-dietilanilina (12,1 ml) que contenía 1-cloro-2-metil-3-[(2-metil-prop-2-en-1-il)oxi]benceno (3,00 mg, 15,3 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 153 con irradiación de microondas a 220°C durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó en serie con 1N de ácido clorhídrico, agua saturada con bicarbonato sódico y solución salina saturada. Se secó usando sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. Después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 10:1) para dar 2,89 g del compuesto del título como un sólido amarillo (rendimiento: 96%).
RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.72 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.34 (2H, s), 4.89-4.93 (1H, m), 4.95-4.99 (1H, m), 5.42 (1H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz).
- 10 Ejemplo de referencia 155
- 2,2,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano
- [0859] Se obtuvo 7,89 g del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 3 utilizando 3-cloro-2-metil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol (10,0 g, 50,8 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 154 (rendimiento: 79%).
- 15 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.46 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.97 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.87 (1H, d, J = 7.6 Hz).
- Ejemplo de referencia 156
- 2,2,7-trimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano
- [0860] Se añadió fosfato tripotásico (28,1 g, 132 mmol) a una solución de tolueno (200 ml) que contenía 2,2,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (10,0 g, 5,08 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 155, dicloruro de bis(trifenilfosfina)níquel (II) (0,998 g, 1,53 mmol), trifenilfosfina (0,800 g, 3,05 mmol) y borato de 4-metilfenilo (8,99 g, 66,1 mmol), y la mezcla se agitó calentando a reflujo durante 2 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró usando celita. Se añadió agua al filtrado obtenido y se realizó la extracción utilizando acetato de etilo. El extracto se secó usando sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. Después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 20:1) para dar 12,1 g del compuesto del título como un sólido marón (rendimiento: 94%).
- 20 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.51 (6H, s), 2.11 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.06 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.19-7.23 (4H, m).
- 25 Ejemplo de referencia 157
- 5-bromo-2,2,7-trimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano
- [0861] Se obtuvo 8,25 g del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando 2,2,7-trimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (10,0 g, 30,9 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 156 (rendimiento: 63%).
- 30 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.50 (6H, s), 1.92 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.05 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.23-7.26 (3H, m).
- Ejemplo de referencia 158
- 35 2-[(benziloxi)metil]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano
- [0862] Se obtuvo 740 mg del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 124 usando (2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol (730 mg, 3,54 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 122 y bromuro de bencilo (908 mg, 5,31 mmol) (rendimiento: 71%).
- 40 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.49 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.79 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.12 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.50 (1H, d, J = 9.9 Hz), 3.53 (1H, d, J = 9.9 Hz), 4.57 (1H, d, J = 12.3 Hz), 4.63 (1H, d, J = 12.3 Hz), 6.48 (1H, s), 7.21-7.39 (5H, m).
- Ejemplo de referencia 159
- 2-[(benziloxi)metil]-5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano
- [0863] Se obtuvo 520 mg del compuesto del título como un producto aceitoso de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando 2-[(benziloxi)metil]-2,4,6,7-tetrametil-dihidro-1-benzofurano (740 mg, 2,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 158 (rendimiento: 55%).
- 45 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.47 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.86 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.21 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.51 (2H, s), 4.57 (1H, d, J = 12.3 Hz), 4.62 (1H, d, J = 12.3 Hz), 7.23-7.40 (5H, m).

Ejemplo de referencia 160

4-bromo-3,5-trimetilfenol

[0864] Se obtuvo 15,1 g del compuesto del título como un sólido blanco de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 4 utilizando 2,3,5-trimetilfenol (10,0 g, 73,4 mmol) y N-bromosuccinimida (13,7 g, 77,1 mmol) (rendimiento: 96%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2.20 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.39 (3H, s), 4.62 (1H, s), 6.58 (1H, s).

Ejemplo de referencia 161

2-bromo-1,3,4-trimetil-5-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benzeno

[0865] Se obtuvo 18,3 g del compuesto del título como un sólido amorfo de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 1 usando 4-bromo-2,3,5-trimetilfenol (15,1 g, 70,2 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 160 y 3-cloro-2-metilpropeno (10,3 ml, 105 mmol) (rendimiento: 97%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.84 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.40 (3H, s), 4.38 (2H, s), 4.93-5.02 (1H, m), 5.07-5.15 (1H, m), 6.62 (1H, s).

Ejemplo de referencia 162

4-bromo-2,3,5-trimetil-6-(2-metilprop-2-en-1-il)fenol

[0866] Se obtuvo 1,81 g del compuesto del título como un sólido amorfo de la misma manera que se describe para el Ejemplo de referencia 2 utilizando 2-bromo-1,3,4-trimetil-5-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benzeno (5,00 g, 18,6 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 161 (rendimiento: 36%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.79 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.42 (2H, s), 4.61-4.67 (1H, m), 4.84-4.90 (1H, m), 4.98 (1H, s).

Ejemplo de referencia 163

5-bromo-2-[(metoximetoxi)metil]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano

[0867] Se añadió etilidisopropilamina (1,26 g, 9,74 mmol) y clorometilmetiléter (627 mg, 7,79 mmol) en serie a una solución de THF (15 ml) que contenía (5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol (1,85 g, 6,49 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 123 enfriando con hielo, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Se añadió más etilidisopropilamina (1,26 g, 9,74 mmol) y clorometilmetiléter (523 mg, 6,49 mmol) en serie a la solución de reacción enfriando con hielo, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La solución de reacción se vertió en agua saturada con bicarbonato sódico, y se eliminó el THF a presión reducida, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Después, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 96:4-80:20) para dar 1,62 g del compuesto del título como un producto aceitoso (rendimiento: 76%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.47 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.87 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.20 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.56 (3H, s), 3.59 (2H, s), 4.64 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.67 (1H, d, J = 6.3 Hz).

Ejemplo de referencia 164

hidrocloruro 7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina

[0868] Se añadió una solución de agua (100 ml) que contenía nitrito sódico (61,8 g, 895 mmol) gota a gota a 6N de una suspensión de ácido clorhídrico (1,74 l) que contenía p-nitroanilina (129 g, 933 mmol) enfriando con hielo, manteniendo su temperatura interna a 10°C o menor. Se agitó la solución de reacción enfriando con hielo durante 1 hora, y después de eso, se le añadió, gota a gota, una solución de ácido acético (1,74 l) que contenía 7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (crudo, calculado como 746 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 93. La reacción obtenida se agitó a 45°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió por filtración, y se lavó con solución al 50% de ácido acético acuoso (500 ml), agua (500 ml) y metanol frío (500 ml) para dar 1-7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-(4-nitrofenil)diazeno como un cristal húmedo. Se añadió hidrosulfito de sodio (519 g, 2,98 moles) a una suspensión de metanol (1,74 l)/agua (580 ml) que contenía los cristales con agua obtenidos (calculado como 746 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró. Se añadió solución salina saturada al filtrado, y la extracción se realizó con acetato de etilo (1,5 l, 1 l). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada (1 l), se secó con sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el disolvente a

presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato 85:15-70:30). El producto crudo obtenido se disolvió en acetato de etilo (1,74 l), y se le añadió 4N de ácido clorhídrico/acetato de etilo (100 ml) para convertirla en una sal de clorhidrato. El sólido blanco obtenido se recogió por filtración, y se lavó con acetato de etilo para dar 87,7 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 46%).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1.43 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.96 (2H, s), 3.72 (3H, s), 9.66 (3H, brs).

[0869] Entre los ejemplos siguientes, los que no están incluidos en el ámbito de las reivindicaciones adjuntas son ejemplos de referencia que no forman parte de la invención.

Ejemplo 1

10 1-(2,4-dimetoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0870] A la solución mezclada con tolueno (10 ml) de 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (400 mg, 1,49 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 4 se le añadió 1-(2,4-dimetoxifenil)piperazina (495 mg, 2,23 mmol), acetato de paladio (17 mg, 0,0745 mmol), BINAP (139 mg, 0,224 mmol) y *t*-butóxido de sodio (286 mg, 2,98 mmol) y se agitó durante 15 horas a reflujo. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y luego se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-85:15) y se cristalizó en acetato de etilo-hexano para obtener 340 mg del compuesto del título (rendimiento 56%). El punto de fusión fue de 154 a 156°C.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.91 (2H, s), 2.97-3.14 (4H, m), 3.15-3.36 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.44 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 6.50 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

Ejemplo 2

1-[2,2-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-4-(4-metoxifenil)piperazina

[0871] Utilizando 5-bromo-2,2-dimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (250 mg, 0,788 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 9 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (455 mg, 2,36 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para sintetizar 55 mg del compuesto del título (rendimiento 16%). El punto de fusión fue de 187 a 190°C (acetato de etilo-hexano).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.86-3.00 (8H, m), 3.04 (2H, s), 3.76 (3H, s), 6.68 (1H, s), 6.78-6.91 (4H, m), 6.94 (1H, s), 7.12-7.19 (2H, m), 7.48-7.54 (2H, m).

Ejemplo 3

30 1-[2,2-dimetil-6-piridin-3-il-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-4-(4-metoxifenil)piperazina

[0872] Utilizando 3-(5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)piridina (160 mg, 0,526 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 11 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (303 mg, 2,36 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para sintetizar 100 mg del compuesto del título (rendimiento 46%). El punto de fusión fue de 177 a 180°C (acetato de etilo-hexano).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.86-3.00 (8H, m), 3.04 (2H, s), 3.76 (3H, s), 6.68 (1H, s), 6.78-6.91 (4H, m), 6.94 (1H, s), 7.12-7.19 (2H, m), 7.48-7.54 (2H, m).

Ejemplo 4

1-(4-metoxifenil)-4-(2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0873] Utilizando 5-bromo-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (300 mg, 1,18 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 15 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (678 mg, 3,53 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para sintetizar 250 mg del compuesto del título (rendimiento 58%). El punto de fusión fue de 180 a 182°C (acetato de etilo-hexano).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.13 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.90-3.35 (10H, m), 3.78 (3H, s), 6.78-6.90 (3H, m), 6.91-7.00 (2H, m).

45 Ejemplo 5

4-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il}-N,N-dimetilanilina

[0874] A la suspensión con THF (15 ml) de hidruro de litio y aluminio (342 mg, 9,00 mmol) se le añadió cloruro de aluminio (1,20 g, 9,00 mmol) enfriando con hielo, y después la mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadió con la solución con THF (25 ml) de 4-[4-(dimetilamino)fenil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (1,50 g, 3,00 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 31, seguido de agitación adicional durante 2,5 horas a reflujo. Después de enfriar la solución de la mezcla en hielo, se le añadió agua gota a gota y 0,5 N de solución acuosa de hidróxido de sodio. Se agitó la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente. Los residuos no disueltos se retiraron por filtración. El filtrado se extrajo con el disolvente de la mezcla de acetato de etilo-éter (1:1). Después de lavar con salmuera saturada, la solución del extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 96:4-85:15) y se cristalizó en acetato de etilo y hexano para obtener 1,01 g del compuesto del título (rendimiento 69%). El punto de fusión fue de 177 a 179°C (acetato de etilo-hexano).
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.41 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.68-2.90 (6H, m), 2.91-3.10 (10H, m), 3.75 (3H, s), 6.68-6.88 (6H, m), 7.03-7.13 (2H, m).

15 Ejemplo 6

1-(4-furan-3-il-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

[0875] Usando 4-furan-3-il-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (460 mg, 1,03 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 33, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para obtener 250 mg del compuesto del título (rendimiento 56%). El punto de fusión fue de 192 a 195°C (acetato de etilo-hexano).
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.41 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.83-3.05 (6H, m), 3.09-3.21 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.46 (1H, dd, J = 0.9, 1.8 Hz), 6.78-6.92 (4H, m), 7.44 (1H, dd, J = 0.9, 1.5 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 1.5, 1.8 Hz).

Ejemplo 7

1-(4-ciclopropil-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

[0876] Usando 4-ciclopropil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (80,0 mg, 0,190 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 26, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para sintetizar 49,6 mg del compuesto del título (rendimiento 64%). El punto de fusión fue de 121 a 122°C (hexano).
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0.60-0.70 (2H, m), 0.84-0.94 (2H, m), 1.44 (6H, s), 1.83-1.98 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.03 (2H, s), 3.06-3.31 (6H, m), 3.38-3.53 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.97 (2H, d, J = 9.0 Hz).

Ejemplo 8

1-(4-etenil-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

[0877] Usando 4-etenil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (70,0 mg, 0,172 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 23, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para sintetizar 49,4 mg del compuesto del título (rendimiento 73%). El punto de fusión fue de 135 a 136°C (hexano).
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.06 (2H, s), 3.11-3.18 (4H, m), 3.21-3.30 (4H, m), 3.78 (3H, s), 5.24-5.37 (2H, m), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.97 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.05-7.17 (1H, m).

Ejemplo 9

1-(4-etil-2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

[0878] Usando 4-etil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (72,1 mg, 0,176 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 24, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para sintetizar 34,4 mg del compuesto del título (rendimiento 50%). El punto de fusión fue de 150 a 151°C (metanol-hexano).
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.11 (3H, t, J = 7.8 Hz), 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.61 (2H, q, J = 7.8 Hz), 2.95 (2H, s), 3.00-3.17 (4H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.34-3.45 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.97 (2H, d, J = 9.0 Hz).

Ejemplo 10

1-(4-metoxifenil)-4-[2,2,6,7-tetrametil-4-(1-metiletenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

[0879] Usando 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-4-(1-metiletenil)-1-benzofuran-3(2H)-ona (60,0 mg, 0,142 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 28, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para sintetizar 20,0 mg del compuesto del título (rendimiento 35%). El punto de fusión fue de 174 a 175°C (metanol-hexano).

5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.45 (6H, s), 2.03 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.05-3.12 (4H, m), 3.19-3.26 (4H, m), 3.78 (3H, s), 4.77 (1H, s), 5.13 (1H, s), 6.85 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.94 (2H, d, J = 9.0 Hz).

Ejemplo 11

1-(4-metoxifenil)-4-[2,2,6,7-tetrametil-4-(1-metiletil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

10 [0880] Usando 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,6,7-tetrametil-4-(1-metiletil)-1-benzofuran-3(2H)-ona (60,0 mg, 0,142 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 29, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para sintetizar 27,0 mg del compuesto del título (rendimiento 47%). El punto de fusión fue de 192 a 194°C (hexano).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.22 (6H, d, J = 5.7 Hz), 1.45 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.04-3.25 (8H, m), 3.26-3.40 (2H, m), 3.58-3.76 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.97 (2H, d, J = 9.0 Hz).

15 Ejemplo 12

1-(4-metilfenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

20 [0881] Usando 2,2,4,6,7-pentametil-5-[4-(4-metilfenil)piperazin-1-il]-1-benzofuran-3(2H)-ona (870 mg, 2,29 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 37, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para sintetizar 100 mg del compuesto del título (rendimiento 12%). El punto de fusión fue de 152 a 155°C (acetato de etilo-hexano).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.11-3.34 (8H, m), 6.86-6.95 (2H, m), 7.04-7.13 (2H, m).

Ejemplo 13

2-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

25 [0882] Usando 5-[3-(4-metoxifenil)-4-metilpiperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (200 mg, 0,490 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 36, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para obtener 184 mg del compuesto del título (rendimiento 94%) como una mezcla diastereomérica (3:2).

30 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.36-1.51 (6H, m), 2.02 (1.2H, s), 2.05-2.19 (7.8H, m), 2.22 (1.2H, s), 2.31 (1.8H, s), 2.43-2.59 (1H, m), 2.71-3.00 (5H, m), 3.04-3.17 (1H, m), 3.24-3.37 (1H, m), 3.53-3.67 (1H, m), 3.79 (3H, s), 6.77-6.91 (2H, m), 7.19-7.38 (2H, m).

Ejemplo 14

2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

35 [0883] Usando 5-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4-metilpiperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (215 mg, 0,490 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 39, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para obtener 195 mg del compuesto del título (rendimiento 92%) como una mezcla diastereomérica (3:2).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.38-1.50 (6H, m), 2.02 (1.2H, s), 2.06-2.18 (7.8H, m), 2.23 (1.2H, s), 2.31 (1.8H, s), 2.45-2.59 (1H, m), 2.72-3.01 (5H, m), 3.03-3.13 (1H, m), 3.25-3.37 (1H, m), 3.51-3.68 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.85-6.96 (2H, m).

Ejemplo 15

40 2-(4-metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)morfolina

[0884] Usando 5-[2-(4-metoxifenil)-morfolin-4-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (150 mg, 0,380 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 40, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para obtener 137 mg del compuesto del título (rendimiento 93%) como una mezcla diastereomérica (3:2).

45 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.36-1.51 (6H, m), 2.04 (1.2H, s), 2.07-2.21 (4.8H, m), 2.25 (1.8H, s), 2.34 (1.8H, s), 2.67-2.81 (1H, m), 2.82-2.98 (3H, m), 3.23-3.37 (1H, m), 3.42-3.59 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.87-4.12 (2H, m), 4.55-4.66 (1H, m), 6.79-6.96 (2H, m), 7.28-7.35 (2H, m).

Ejemplo 16

2-bencil-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)morfolina

[0885] Usando 5-(2-benzilmorfolin-4-il)-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (150 mg, 0,395 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 41, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para obtener 97,1 mg del compuesto del título (rendimiento 67%) como una mezcla diastereomérica (3:2).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.39-1.48 (6H, m), 2.01-2.07 (3H, m), 2.09 (1.8H, s), 2.14-2.21 (4.2H, m), 2.59-2.77 (3H, m), 2.82-2.99 (3H, m), 3.06-3.18 (1H, m), 3.34-3.53 (1H, m), 3.72-3.98 (3H, m), 7.15-7.31 (5H, m).

Ejemplo 17

1-(4-metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0886] Usando 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (2,00 g, 5,07 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 42, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para sintetizar 1,60 g del compuesto del título (rendimiento 83%). Es decir, a la suspensión con THF (20 ml) de hidruro de litio y aluminio (577 mg, 15,2 mmol) se le añadió cloruro de aluminio (2,03 g, 15,2 mmol) enfriando con hielo, y después la mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadió con la solución con THF (25 ml) de 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (2,00 g, 5,07 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo. Después de enfriar la solución de reacción en hielo, se le añadió agua y 0,5 N de solución acuosa de hidróxido de sodio en serie. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y a continuación, la extracción se realizó usando acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 90:10-75:25) y se cristalizó en acetato de etilo y hexano para obtener 1,60 g del compuesto del título como un cristal incoloro (rendimiento 83%). El punto de fusión fue de 152 a 155°C.

[0887] Además, la síntesis también se realizó según el método descrito a continuación utilizando 5-bromo-2, 2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (344,1 g, 1,28 mol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 4 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (164 g, 853 mmol). Es decir, se añadió 1-(4-metoxifenil)piperazina (51,5 g, 268 mmol), acetato de paladio (3,01 g, 13,4 mmol), BINAP (12,5 g, 20,1 mmol) y terc-butóxido de sodio (38,6 g, 402 mmol) a una solución de tolueno (775 ml) conteniendo 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (108 g, 402 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 36, y la mezcla se calentó a reflujo con atmósfera de argón durante 7 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (775 ml) a la solución de reacción para la distribución. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada (515 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo 98:2) y después cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0-94:6) para dar un producto crudo purificado del compuesto del título como un sólido amarillo (68,0 g). Del mismo modo, se obtuvo un producto crudo purificado del compuesto del título (136,6 g) a partir de 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (213 g, 791 mmol) y 1-(4-metoxifenil)piperazina (101,5 g, 528 mmol). Los productos crudos purificados obtenidos se juntaron y se suspendieron en etanol (2,3 l). Esta suspensión se agitó a 65°C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agitó más durante 1 hora, y los cristales se recogieron por filtración para dar un cristal crudo del compuesto del título (181 g). Del mismo modo, se obtuvo un cristal crudo del compuesto del título a partir de 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (23,1 g, 85,8 mmol) y 1-(4-metoxifenil)piperazina (11,0 g, 57,2 mmol). Los cristales crudos obtenidos se juntaron y se recrystalizaron en acetona (2,82 l) y agua (940 ml) para dar 176 g del compuesto del título como un cristal incoloro (rendimiento: 54%). El punto de fusión fue de 152 a 155°C.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.06-3.34 (8H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

Ejemplo 18

1-(4-metoxifenil)-4-(4,6,7-trimetil-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piran]-5-il)piperazina

[0888] Usando 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-4,6,7-trimetil-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-espiro [1-benzofuran-2,4'-piran]-3-ona (125 mg, 0,286 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 47, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para sintetizar 60 mg del compuesto del título (rendimiento 50%). El punto de fusión fue de 153 a 155°C (acetato de etilo-hexano).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.74-1.97 (4H, m), 2.11 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.92 (2H, s), 3.07-3.33 (8H, m), 3.71-3.82 (5H, m), 3.88-3.99 (2H, m), 6.82-6.90 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m).

Ejemplo 19

1-(4-metoxifenil)-4-(4,6,7-trimetil-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-5-il)piperazina

5 [0889] Usando 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-4,6,7-trimetil-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-3-ona (180 mg, 0,428 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 49, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para obtener 120 mg del compuesto del título (rendimiento 69%). El punto de fusión fue de 137 a 139°C (acetato de etilo-hexano).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.62-1.80 (4H, m), 1.81-1.96 (2H, m), 2.01-2.13 (5H, m), 2.20 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.06 (2H, s), 3.07-3.34 (8H, m), 3.78 (3H, s), 6.82-6.90 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m).

Ejemplo 20

10 1-(4-metoxifenil)-4-[2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

[0890] Utilizando 5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (4,02 g, 15,8 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 53 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (6,08 g, 3,53 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para sintetizar 2,25 g del compuesto del título (rendimiento 39%).

15 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.47 (3H, d, J = 6.1 Hz), 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.71 (1H, dd, J = 15.1, 7.6 Hz), 3.09-3.33 (9H, m), 3.78(3H, s), 4.82-4.95 (1H, m), 6.83-6.89 (2H, m), 6.93-7.00 (2H, m).

Ejemplo 21

1-(4-metoxifenil)-4-[(2R)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

20 [0891] A la solución con tolueno (10 ml) de (2R)-5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (800 mg, 3,14 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 54 se le añadió 1-(4-metoxifenil)piperazina (1,81 g, 9,41 mmol), acetato de paladio (35 mg, 0,157 mmol) y BINAP (293 mg, 0,224 mmol) y t-butóxido de sodio (602 mg, 6,27 mmol) y se le irradió con microondas. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 160°C. A la solución de la mezcla se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución de extracto se lavó con salmuera saturada y luego se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 85:15). Los

25 sólidos resultantes se recrystalizaron en hexano-acetato de etilo para obtener 354 mg del compuesto del título (rendimiento 31%). El punto de fusión fue de 127 a 128°C (hexano-acetato de etilo). $[\alpha]_D^{20} = +13,1^\circ$ (c = 0,51, cloroformo).

Ejemplo 22

1-(4-metoxifenil)-4-[(2S)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

30 [0892] Utilizando (2S)-5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (800 mg, 3,14 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 54 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (1,81 g, 9,41 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 21 para sintetizar 652 mg del compuesto del título (rendimiento 57%). El punto de fusión fue de 127 a 128°C (hexano-acetato de etilo). $[\alpha]_D^{20} = -13,6^\circ$ (c = 0,51, cloroformo).

Ejemplo 23

35 1-(4-metoxi-3-metilfenil)-4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0893] A la solución con tolueno (3,1 ml) de 1-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (400 mg, 1,54 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 56 se le añadió 4-bromo-1-metoxi-2-metilbenzeno (464 mg, 2,31 mmol), acetato de paladio (17 mg, 0,077 mmol), BINAP (143 mg, 0,231 mmol) y terc.-butóxido de sodio (296 mg, 3,08 mmol) y se le irradió con microondas. La mezcla se hizo reaccionar durante 15 minutos a 150°C. A la solución de la mezcla se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución de extracto se lavó con salmuera saturada y luego se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 85:15). El sólido resultante se recrystalizó en etanol para obtener 114 mg del compuesto del título (rendimiento 19%). El punto de fusión fue de 141 a 142°C (etanol).

45 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.47 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.10 (3H, s), 2.22 (6H, s), 2.24 (3H, s), 2.71 (1H, dd, J = 15.1, 7.9 Hz), 3.07-3.33 (9H, m), 3.80 (3H, s), 4.82-4.95 (1H, m), 6.75-6.89 (3H, m).

Ejemplo 24

1-(4-fluorofenil)-4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0894] Utilizando 1-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (400 mg, 1,54 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 56 y 1-fluoro-4-yodobenceno (1,54 g, 6,92 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para sintetizar 119 mg del compuesto del título (rendimiento 16%). El punto de fusión fue de 137 a 138°C (etanol).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.47 (3H, d, J = 6.0 Hz), 2.10 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.71 (1H, dd, J = 15.4, 7.9 Hz), 3.08-3.35 (9H, m), 4.82-4.95 (1H, m), 6.89-7.05 (4H, m)

Ejemplo 25

1-(4-metilfenil)-4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0895] Utilizando 1-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (700 mg, 2,69 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 56 y 4-fluoro-4-yodotolueno (1,76 g, 8,08 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para sintetizar 310 mg del compuesto del título (rendimiento 33%). El punto de fusión fue de 150 a 151°C (etanol).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.47 (3H, d, J = 6.0 Hz), 2.10 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.71 (1H, dd, J = 15.1, 7.9 Hz), 3.09-3.35 (9H, m), 4.82-4.95 (1H, m), 6.88-6.95 (2H, m), 7.07-7.13 (2H, m).

Ejemplo 26

1-(4-bromofenil)-4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0896] Utilizando 1-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (2,60 g, 10,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 56 y 1,4-dibromobenceno (7,08 g, 8,08 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para sintetizar 2,3 g del compuesto del título (rendimiento 55%). El punto de fusión fue de 202 a 204°C (hexano-acetato de etilo).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.47 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.10 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.71 (1H, dd, J = 15.3, 7.7 Hz), 3.10-3.36 (9H, m), 4.80-4.96 (1H, m), 6.77-6.92 (2H, m), 7.29-7.41 (2H, m).

Ejemplo 27

1-[4-(metilsulfanil)fenil]-4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0897] Utilizando 1-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (130 mg, 0,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 56 y 4-bromotioanisol (203 mg, 1,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para obtener 78 mg del compuesto del título (rendimiento 41%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.47 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.10 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 15.3, 7.8 Hz), 3.14-3.33 (9H, m), 4.82-4.95 (1H, m), 6.89-6.96 (2H, m), 7.23-7.30 (2H, m).

Ejemplo 28

1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0898] A la solución de mezcla de acetato de etilo-DMF (1:1, 2,0 ml) de 1-[4-(metilsulfanil)fenil]-4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (60 mg, 0,157 mmol) sintetizado en el Ejemplo 27 se añadió ácido m-cloroperbenzoico (70%, 85 mg) enfriando con hielo, seguido de agitación durante 1 hora. La solución de mezcla se diluyó con acetato de etilo, y después se lavó con solución acuosa de carbonato de hidrógeno de sodio, solución acuosa de tiosulfato de sodio y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se recristalizó en etanol para obtener 24 mg del compuesto del título (rendimiento 37%). El punto de fusión fue de 228 a 233°C (etanol).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.47 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.10 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.71 (1H, dd, J = 15.1, 7.9 Hz), 3.02 (3H, s), 3.15-3.55 (9H, m), 4.83-4.95 (1H, m), 6.95-7.02 (2H, m), 7.75-7.82 (2H, m).

Ejemplo 29

4-[4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]benzoniitrilo

[0899] Utilizando 1-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (130 mg, 0,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 56 y 4-bromobenzonitrilo (182 mg, 1,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para obtener 71 mg del compuesto del título (rendimiento 39%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.47 (3H, d, J = 6.0 Hz), 2.10 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 15.3, 7.7 Hz), 3.11-3.52 (9H, m), 4.81-4.96 (1H, m), 6.86-6.96 (2H, m), 7.46-7.56 (2H, m).

Ejemplo 30

4-[4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]benzamida

[0900] La mezcla de 4-[4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]benzonitrilo (70 mg, 0,194 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 29 e hidróxido de potasio (33 mg, 0,582 mmol) se agitó en terc-butanol (2,0 ml) a 80°C durante 20 horas. Después de añadir agua, los sólidos obtenidos se filtraron y se lavaron con etanol para obtener 35 mg del compuesto del título (rendimiento 48%). El punto de fusión fue de 240 a 245°C (etanol).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.47 (3H, d, J = 6.0 Hz), 2.10 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.71 (1H, dd, J = 15.1, 7.9 Hz), 3.12-3.50 (9H, m), 4.81-4.96 (1H, m), 5.69 (2H, br s), 6.90-6.99 (2H, m), 7.71-7.78 (2H, m).

Ejemplo 31

1-(4-metoxi-3-fenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0901] Usando 5-[4-(4-metoxi-3-metilfenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (220 mg, 0,538 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 58, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para obtener 80 mg del compuesto del título (rendimiento 38%). El punto de fusión fue de 137 a 141°C (acetato de etilo-hexano).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.05-3.34 (8H, m), 3.80 (3H, s), 6.74-6.84 (2H, m), 6.85-6.89 (1H, m).

Ejemplo 32

1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0902] Utilizando 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (311 mg, 1,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 61 y 4-bromo-2-fluoroanisol (0,194 mg, 1,5 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para sintetizar 145 mg del compuesto del título (rendimiento 36%). El punto de fusión fue de 161 a 163°C (hexano).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.47 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.08-3.33 (8H, m), 3.86 (3H, s), 6.67 (1H, ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 14.0, 2.7 Hz), 6.86-6.96 (1H, m).

Ejemplo 33

1-(4-cloro-3-metilfenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0903] Utilizando 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (274 mg, 1,00 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 61 y 4-bromo-1-cloro-2-metilbenzono (308 mg, 1,50 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para obtener 60 mg del compuesto del título (rendimiento 15%). El punto de fusión fue de 168 a 171°C (acetato de etilo-hexano).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.11-3.33 (8H, m), 6.75 (2H, dd, J = 3.0, 8.7 Hz), 6.85 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.7 Hz).

Ejemplo 34

1-(4-clorofenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0904] Utilizando 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (274 mg, 1,00 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 61 y 1-bromo-4-clorobenzono (287 mg, 1,50 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para obtener 100 mg del compuesto del título (rendimiento 26%). El punto de fusión fue de 226 a 229°C (acetato de etilo-hexano).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.11-3.33 (8H, m), 6.85-6.94 (2H, m), 7.17-7.25 (2H, m).

Ejemplo 35

1-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

5 [0905] Utilizando 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (311 mg, 1,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 61 y 5-bromo-2-fluorotolueno (0,191 ml, 1,5 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para sintetizar 231 mg del compuesto del título (rendimiento 60%). El punto de fusión fue de 143 a 145°C (hexano).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1.47 (6H, s), 2.09 (3 H, s), 2.20 (3 H, s), 2.24 (3 H, s), 2.26 (3 H, d, J = 1.9 Hz), 2.92 (2 H, s), 3.06-3.3 (8H, m), 6.71-6.85 (2H, m), 6.86-6.96 (1H, m).

Ejemplo 36

10 1-(3-cloro-3-metilfenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0906] Utilizando sal de ácido clorhídrico de 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (311 mg, 1,00 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 147 y 4-bromo-2-cloro-1-metilbenzeno (308 mg, 1,50 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para obtener 213 mg del compuesto del título (rendimiento 58%). El punto de fusión fue de 146 a 148°C (hexano).

15 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.91 (2H, s); 3.11-3.33 (8H, m), 6.79 (1H, dd, J = 8.4, 2.7 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Ejemplo 37

1-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

20 [0907] Utilizando sal de ácido clorhídrico de 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (311 mg, 1,00 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 147 y 4-bromo-1,2-dimetoxibenzeno (326 mg, 1,50 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para sintetizar 131 mg del compuesto del título (rendimiento 32%). El punto de fusión fue de 135 a 137°C (hexano).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.10-3.34 (8H, m), 3.85 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.52 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 6.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.7 Hz).

25 Ejemplo 38

1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

30 [0908] Utilizando sal de ácido clorhídrico de 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (311 mg, 1,00 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 147 y 4-bromo-1-fluoro-2-metoxibenzeno (308 mg, 1,50 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para sintetizar 212 mg del compuesto del título (rendimiento 53%). El punto de fusión fue de 152 a 155°C (hexano).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.10-3.37 (8H, m), 3.89 (3H, s), 6.48 (1H, dt, J = 8.7, 3.3 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 7.2, 3.3 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.7, 7.7 Hz).

Ejemplo 39

1-(4-etilfenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

35 [0909] Utilizando 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (210 mg, 0,765 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 61 y 1-bromo-4-etilbenzeno (212 mg, 1,15 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para obtener 110 mg del compuesto del título (rendimiento 38%). El punto de fusión fue de 152 a 155°C (hexano).

40 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J = 7.8 Hz), 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.59 (2H, q, J = 7.8 Hz), 2.91 (2H, s), 3.11-3.35 (8H, m), 6.93 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz).

Ejemplo 40

1-(6-metoxipiridin-3-il)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0910] Utilizando 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (210 mg, 0,765 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 61 y 5-bromo-2-metoxipiridina (216 mg, 1,15 mmol), la reacción se llevó a cabo de la

misma manera que en el Ejemplo 23 para obtener 109 mg del compuesto del título (rendimiento 37%). El punto de fusión fue de 178 a 180°C (hexano).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.05-3.3 (8H, m), 3.91 (3H, s), 6.70 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

5 Ejemplo 41

1-(4-fluorofenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0911] Utilizando 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (269 mg, 0,999 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 4 y 1-(4-fluorofenil)piperazina (541 mg, 3,00 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 21 para sintetizar 100 mg del compuesto del título (rendimiento 27%). El punto de fusión fue de 175 a 177°C (hexano).

10 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.10-3.36 (8H, m), 6.88-7.03 (4H, m).

Ejemplo 42

1-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

15 [0912] Utilizando 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (274 mg, 1,00 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 61 y 4-bromo-4-cloro-2-metoxibenceno (332 mg, 1,50 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para obtener 100 mg del compuesto del título (rendimiento 24%). El punto de fusión fue de 168 a 171°C (acetato de etilo-hexano).

20 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.12-3.34 (8H, m), 3.90 (3H, s), 6.51 (1H, dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz), 6.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 87$ Hz).

Ejemplo 43

1-(3,4-dimetilfenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

25 [0913] Utilizando 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (274 mg, 1,00 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 61 y 4-bromo-1,2-dimetilbenzeno (278 mg, 1,50 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para obtener 70 mg del compuesto del título (rendimiento 18%). El punto de fusión fue de 137 a 139°C (acetato de etilo-hexano).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.237 (3H, s), 2.243 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.11-3.33 (8H, m), 6.75 (1H, dd, $J=2.7, 8.4$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

Ejemplo 44

30 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina

[0914] Utilizando 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (311 mg, 1,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 61 y 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benzeno (0,223 ml, 1,5 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para sintetizar 221 mg del compuesto del título (rendimiento 51%). El punto de fusión fue de 216 a 219°C (hexano).

35 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.44 -1.50 (6H, m), 2.09 (3 H, s), 2.19 (3 H, s), 2.24 (3H, s), 2.92 (2 H, s), 3.16 -3.34 (8 H, m), 6.91 -6.99 (2 H, m), 7.08 -7.16 (2 H, m).

Ejemplo 45

1-(4-metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)diazepan

40 [0915] Usando 5-[4-(4-metoxifenil)-1,4-diazepan-1-il] -2,2,4,6,7-pentametil-1-benzofuran-3(2H)-ona sintetizado en el Ejemplo de referencia 64, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para sintetizar 246 mg del compuesto del título (rendimiento 100%). El punto de fusión fue de 105 a 107°C (metanol).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.44 (6H, s), 1.86-1.99 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.87 (2H, s), 3.05-3.30 (2H, m), 3.55-3.72 (4H, m), 3.77 (3H, s), 6.71 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 9.3$ Hz).

Ejemplo 46

45 1-(7-etoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

[0916] Usando 7-etoxi-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (90 mg, 0,212 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 74, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para sintetizar 50 mg del compuesto del título (rendimiento 57%). El punto de fusión fue de 151 a 153°C (acetato de etilo-hexano).

5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.48 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.89 (2H, s), 3.09-3.18 (4H, m), 3.20-3.29 (4H, m), 3.78 (3H, s), 4.03 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.82-6.90 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m).

Ejemplo 47

1-(4-metoxifenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0917] Usando 7-metoxi-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (110 mg, 0,268 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 76, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para sintetizar 60 mg del compuesto del título (rendimiento 56%). El punto de fusión fue de 161 a 163°C (acetato de etilo-hexano). Es decir, a la suspensión con THF (2,0 ml) de hidruro de litio y aluminio (31 mg, 0,804 mmol) se le añadió cloruro de aluminio (107 mg, 0,804 mmol) enfriando con hielo, y después la mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadió con la solución con THF (3,0 ml) de 7-metoxi-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (110 mg, 0,268 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo. Después de enfriar la solución de la mezcla en hielo, se añadió agua y 0,5 N de solución acuosa de hidróxido de sodio en serie, y la extracción se realizó utilizando el disolvente de la mezcla de acetato de etilo-éter dietílico (1:1). Después de lavar con la salmuera saturada, la solución del extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 96:4-85:15) y se cristalizó en acetato de etilo y hexano para obtener 60 mg del compuesto del título (rendimiento 56%). El punto de fusión fue de 161 a 163°C. Además, la síntesis también se realizó según el método descrito a continuación utilizando hidrocloreuro de 7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (155,2 g, 602 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 164 y N,N-bis(2-cloroetil)-4-metoxianilina (164 g, 662 mmol). Es decir, una suspensión de NMP (1,40 l) y agua (155 ml) que contenía 7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (155,2 g, 602 mmol), N,N-bis(2-cloroetil)-4-metoxianilina (164 g, 662 mmol), carbonato de potasio (250 g, 1,81 mol), y yoduro de sodio (135 g, 903 mmol) se agitó a 90°C durante 8 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se añadió agua (2,80 l) a la mezcla manteniendo su temperatura interna entre 45 y 50°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. Los cristales húmedos obtenidos se suspendieron en etanol, y se agitó durante la noche. Después de enfriar en baño de hielo, el sólido se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de etanol y agua (90-10) para dar un producto crudo purificado del compuesto del título como un sólido (148,4 g). Del mismo modo, se obtuvo un producto crudo purificado (165,1 g) a partir de 7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (165,1 g, 640 mmol), y se juntaron los productos crudos purificados y se disolvieron en tolueno (2,5 l) para filtrarlos con celita, eliminando de este modo las sustancias insolubles. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se cristalizó en acetonitrilo (3,0 l) y agua (600 ml) para obtener un cristal crudo (277,8 g). Los cristales crudos obtenidos se recrystalizaron en acetona (2,7 l) y agua (1,35 ml) para dar 268,9 g del compuesto del título como un cristal blanco (rendimiento: 55%). El punto de fusión fue de 163°C.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.49 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.08-3.32 (8H, m), 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.82-6.90 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m).

40 Ejemplo 48

1-(4-metoxifenil)-4-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0918] Utilizando 5-bromo-7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (542 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 83 y 1-(4-fluorofenil)piperazina (768 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 21 para sintetizar 420 mg del compuesto del título (rendimiento 55%). El punto de fusión fue de 109 a 111°C (etanol-agua).

45 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.48 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 15.3, 7.7 Hz), 3.08-3.32 (9H, m), 3.78 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.88-5.02 (1H, m), 6.82-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

Ejemplo 49

1-(7-metoxi-2,5,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

[0919] Utilizando 5-bromo-7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (542 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 83 y 1-(4-metilfenil)piperazina (704 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 21 para sintetizar 306 mg del compuesto del título (rendimiento 42%). El punto de fusión fue de 82 a 84°C (etanol-agua).

55 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.48 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 15.1, 7.5 Hz), 3.13-3.30 (9H, m), 3.82 (3H, s), 4.88-5.02 (1H, m), 6.87-6.94 (2H, m), 7.05-7.13 (2H, m).

Ejemplo 50

1-(7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

[0920] Utilizando 5-bromo-7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (570 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 84 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (768 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 21 para sintetizar 385 mg del compuesto del título (rendimiento 48%). El punto de fusión fue de 106 a 108°C (etanol-agua).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.47 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J = 15.3, 7.7 Hz), 3.10-3.29 (9H, m), 3.78 (3H, s), 4.05 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.86-5.00 (1H, m), 6.82-6.89 (2H, m), 6.93-7.00 (2H, m).

Ejemplo 51

1-(4-fluorofenil)-4-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0921] Utilizando 5-bromo-7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (542 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 83 y 1-(4-fluorofenil)piperazina (720 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 21 para sintetizar 417 mg del compuesto del título (rendimiento 56%). El punto de fusión fue de 114 a 116°C (etanol-agua).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.49 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 15.1, 7.5 Hz), 3.13-3.30 (9H, m), 3.82 (3H, s), 4.88-5.02 (1H, m), 6.90-7.03 (4H, m).

Ejemplo 52

1-(3-metoxifenil)-4-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0922] Utilizando 5-bromo-7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (542 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 83 y 1-(3-metoxifenil)piperazina (760 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 21 para obtener 340 mg del compuesto del título (rendimiento 44%) como una sustancia aceitosa.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.48 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 15.3, 7.7 Hz), 3.15-3.32 (9H, m), 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.88-5.02 (1H, m), 6.39-6.64 (3H, m), 7.19 (1H, t, J = 8.1 Hz).

Ejemplo 53

1-(7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metilfenil)piperazina

[0923] Utilizando 5-bromo-7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (570 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 84 y 1-(4-metilfenil)piperazina (704 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 21 para sintetizar 327 mg del compuesto del título (rendimiento 43%). El punto de fusión fue de 96 a 98°C (etanol-agua).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.34 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.47 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J = 15.1, 7.5 Hz), 3.13-3.32 (9H, m), 4.05 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.86-5.01 (1H, m), 6.87-6.94 (2H, m), 7.05-7.13 (2H, m).

Ejemplo 54

1-(7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-fluorofenil)piperazina

[0924] Utilizando 5-bromo-7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (570 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 84 y 1-(4-fluorofenil)piperazina (720 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 21 para sintetizar 467 mg del compuesto del título (rendimiento 61%). El punto de fusión fue de 136 a 138°C (etanol-agua).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.34 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.47 (3H, d, J = 6.0 Hz), 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J = 15.1, 7.5 Hz), 3.13-3.29 (9H, m), 4.05 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.87-5.00 (1H, m), 6.90-7.02 (4H, m).

Ejemplo 55

1-(4-metoxifenil)-4-[2,4,6-trimetil-7-(1-metiletoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

[0925] Utilizando 5-bromo-2,4,6-trimetil-7-(1-metiletoxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano (598 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 85 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (768 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la

misma manera que en el Ejemplo 21 para sintetizar 276 mg del compuesto del título (rendimiento 34%). El punto de fusión fue de 110 a 112°C (etanol-agua).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.27 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.27 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.45 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.68 (1H, dd, J = 15.1, 7.6 Hz), 3.07-3.33 (9H, m), 3.78 (3H, s), 4.46 (1H, spt, J = 6.1 Hz), 4.85-4.98 (1H, m), 6.82-6.89 (2H, m), 6.93-7.00 (2H, m).

Ejemplo 56

1-(4-etoxifenil)-4-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0926] Utilizando 1-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (552 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 88 y 1-bromo-4-etoxibenceno (804 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para obtener 265 mg del compuesto del título (rendimiento 33%). El punto de fusión fue de 117 a 119°C (etanol-agua).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.49 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 15.1, 7.5 Hz), 3.10-3.30 (9H, m), 3.82 (3H, s), 4.00 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.89-5.02 (1H, m), 6.82-6.89 (2H, m), 6.91-6.98 (2H, m).

Ejemplo 57

1-(4-metoxi-3-metilfenil)-4-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0927] Utilizando 1-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (552 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 88 y 4-bromo-1-metoxi-2-metilbenzono (804 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para sintetizar 323 mg del compuesto del título (rendimiento 41%). El punto de fusión fue de 94 a 96°C (etanol-agua).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.48 (3H, d, J = 6.0 Hz), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 15.1, 7.5 Hz), 3.08-3.32 (9H, m), 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.89-5.02 (1H, m), 6.74-6.89 (3H, m).

Ejemplo 58

1-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina

[0928] Utilizando 1-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (552 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 88 y 1-bromo-4-(trifluorometil)benzono (900 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para sintetizar 463 mg del compuesto del título (rendimiento 55%). El punto de fusión fue de 142 a 145°C (etanol-agua).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.49 (3H, d, J = 6.0 Hz), 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 15.3, 7.7 Hz), 3.16-3.41 (9H, m), 3.83 (3H, s), 4.89-5.03 (1H, m), 6.93-7.02 (2H, m), 7.47-7.54 (2H, m).

Ejemplo 59

1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0929] Utilizando 1-(7-metoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (552 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 88 y 4-bromo-2-fluoro-1-metoxibenzono (720 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para sintetizar 309 mg del compuesto del título (rendimiento 39%). El punto de fusión fue de 120 a 122°C (etanol-agua).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.48 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 15,1, 7,5 Hz), 3,09 -3,29 (9H, m), 3,82 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,88-5,03 (1H, m), 6,64-6,70 (1H, m), 6,78 (1H, dd, J = 14,1, 2,8 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,2 Hz).

Ejemplo 60

1-(7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)piperazina

[0930] Utilizando 1-(7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (580 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 88 y 4-bromo-1-metoxi-2-metilbenzono (804 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para sintetizar 375 mg del compuesto del título (rendimiento 46%). El punto de fusión fue de 80 a 83°C (etanol-agua).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.47 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J = 15.1, 7.5 Hz), 3.08-3.29 (9H, m), 3.80 (3H, s), 4.05 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.86-5.00 (1H, m), 6.73-6.90 (3H, m).

Ejemplo 61

1-(4-etoxifenil)-4-(7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0931] Utilizando 1-(7-etoxi-2,4,6-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (580 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 89 y 1-bromo-4-etoxibenceno (804 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para sintetizar 532 mg del compuesto del título (rendimiento 65%). El punto de fusión fue de 121 a 122°C (etanol-agua).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1.34 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.47 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J = 15.1, 7.5 Hz), 3.08-3.30 (9H, m), 3.95-4.10 (4H, m), 4.86-5.00 (1H, m), 6.81-6.99 (4H, m).

Ejemplo 62

1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metilfenil)piperazina

[0932] Utilizando 5-bromo-7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (1,80 g, 6,31 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 94 y 1-(4-metilfenil)piperazina (2,22 g, 12,6 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para sintetizar 1,32 g del compuesto del título (rendimiento 55%). El punto de fusión fue de 150 a 152°C (hexano-acetato de etilo).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1.49 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.12-3.28 (8H, m), 3.81 (3H, s), 6.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.4 Hz).

Ejemplo 63

1-(4-fluorofenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0933] Utilizando 5-bromo-7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (600 mg, 2,10 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 94 y 1-(4-fluorofenil)piperazina (757 mg, 4,20 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para sintetizar 397 mg del compuesto del título (rendimiento 49%). El punto de fusión fue de 137 a 139°C (hexano-acetato de etilo).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1.49 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.94 (2H, s), 3.10-3.30 (8H, m), 3.81 (3H, s), 6.88-7.05 (4H, m).

Ejemplo 64

1-(4-etilfenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0934] Utilizando 1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (400 mg, 1,38 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 96 y 1-bromo-4-etilbenzeno (383 mg, 2,07 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 59 para sintetizar 133 mg del compuesto del título (rendimiento 25%). El punto de fusión fue de 157 a 160°C (hexano-acetato de etilo).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.49 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.59 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.91 (2H, s), 3.15-3.30 (8H, m), 3.81 (3H, s), 6.93 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz).

Ejemplo 65

1-(4-etoxifenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0935] Utilizando 1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (400 mg, 1,38 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 96 y 1-bromo-4-etoxibenceno (416 mg, 2,07 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 59 para sintetizar 123 mg del compuesto del título (rendimiento 22%).

Es decir, se añadió t-butoxido de sodio (398 mg, 4,14 mmol) a una mezcla de tolueno (30 ml) que contenía 1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (400 mg, 1,38 mmol), 1-bromo-4-etoxibenceno (416 mg, 2,07 mmol), acetato de paladio (15 mg, 0,069 mmol) y BINAP (129 mg, 0,207 mmol), y la mezcla se agitó con atmósfera de argón y se calentó a reflujo durante 12 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se añadió solución salina saturada a la solución de reacción y se realizó la extracción utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0-80:20). La cristalización se realizó usando acetato de etilo-hexano para dar 123 mg del compuesto del título como un cristal incoloro (rendimiento: 22%). El punto de fusión fue de 152 a 154°C.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.49 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.06-3.30 (8H, m), 3.81 (3H, s), 4.00 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.85 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.95 (2H, d, J = 9.0 Hz).

Ejemplo 66

1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-[4-(trifluorometoxil)fenil]piperazina

5 [0936] Utilizando 1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (436 mg, 1,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 96 y 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benzeno (542 mg, 2,25 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 59 para sintetizar 160 mg del compuesto del título (rendimiento 16%). El punto de fusión fue de 162 a 164°C (hexano).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.20-3.28 (8H, m), 3.81 (3H, s), 6.94 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

Ejemplo 67

10 1-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0937] Utilizando 1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (436 mg, 1,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 96 y 1-bromo-4-(difluorometoxi)benzeno (524 mg, 2,25 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 59 para sintetizar 12,9 mg del compuesto del título (rendimiento 1%). El punto de fusión fue de 151 a 152°C (hexano).

15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.17-3.28 (8H, m), 3.81 (3H, s), 6.43 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

Ejemplo 68

1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina

20 [0938] Utilizando 1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (436 mg, 1,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 96 y 1-bromo-4-(trifluorometil)benzeno (506 mg, 2,25 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 59 para sintetizar 389 mg del compuesto del título (rendimiento 40%). El punto de fusión fue de 186 a 187°C (hexano).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.16-3.43 (8H, m), 3.81 (3H, s), 6.97 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

25 Ejemplo 69

1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0939] Utilizando 1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (436 mg, 1,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 96 y 6-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (484 mg, 2,25 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 59 para sintetizar 143 mg del compuesto del título (rendimiento 15%). El punto de fusión fue de 167 a 168°C (hexano).

30 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.49 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.08-3.28 (8H, m), 3.80 (3H, s), 4.17-4.28 (4H, m), 6.49-6.57 (2H, m), 6.75-6.83 (1H, m).

Ejemplo 70

1-(7-etoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metilfenil)piperazina

35 [0940] Utilizando 5-bromo-7-etoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (500 mg, 1,67 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 98 y 1-(4-metilfenil)piperazina (589 mg, 3,34 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para sintetizar 149 mg del compuesto del título (rendimiento 23%). El punto de fusión fue de 152 a 155°C (hexano).

40 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.33 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.48 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.89 (2H, s), 3.10-3.30 (8H, m), 4.04 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

Ejemplo 71

1-(7-etoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-fluorofenil)piperazina

45 [0941] Utilizando 5-bromo-7-etoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (600 mg, 2,01 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 98 y 1-(4-fluorofenil)piperazina (723 mg, 4,01 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para sintetizar 327 mg del compuesto del título (rendimiento 41%). El punto de fusión fue de 163 a 165°C (hexano-acetato de etilo).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.48 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.89 (2H, s), 3.10-3.30 (8H, m), 4.05 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.85-7.05 (4H, m).

Ejemplo 72

2,2,4,6-tetrametil-5-[4-(4-metilfenil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ol

- 5 [0942] A 1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metilfenil)piperazina (444 mg, 1,18 mmol) sintetizado en el Ejemplo 62 se le añadió ácido acético (7 ml) y solución acuosa de ácido bromhídrico al 48% (7 ml), seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio a la solución de la mezcla, y luego la solución de la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución de extracto se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0-90:10) y los sólidos resultantes se recrystalizaron en acetato de etilo y hexano para obtener 71,0 mg del compuesto del título (rendimiento 16%). El punto de fusión fue de 185 a 189°C.
- 10 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.48 (6H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.94 (2H, s), 3.12-3.3 (8H, m), 4.64 (1H, br s), 6.9 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.7 Hz).

15 Ejemplo 73

2-(4-metoxifenil)-4-(2,2,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)morfolina

- [0943] Usando 5-[2-(4-metoxifenil)morfolin-4-il]-2,2,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (200 mg, 0,524 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 99, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para sintetizar 96,1 mg del compuesto del título (rendimiento 50%).
- 20 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.43 (3H, s), 1.45 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.76 (1H, dd, J = 11.7, 9.9 Hz), 2.81-2.90 (2H, m), 2.90-3.04 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.94-4.04 (1H, m), 4.05-4.13 (1H, m), 4.66 (1H, dd, J = 10.2, 2.4 Hz), 6.76 (1H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.7 Hz).

Ejemplo 74

1-(4-metoxifenil)-4-(2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

- 25 [0944] Utilizando 5-bromo-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (510 mg, 2,00 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 103 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (769 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para sintetizar 540 mg del compuesto del título (rendimiento 74%). El punto de fusión fue de 174 a 175°C (hexano-acetato de etilo).
- 30 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.47 (6H, s), 2.16 (6H, s), 2.92 (2H, s), 3.05 (4H, m), 3.13-3.27 (4H, m), 3.78 (3H, s), 6.71 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.7 Hz).

Ejemplo 75

2-(4-metoxifenil)-4-(2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)morfolina

- 35 [0945] Utilizando 5-bromo-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (510 mg, 2,00 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 103 y 2-(4-metoxifenil)morfolina (773 mg, 4,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para sintetizar 412 mg del compuesto del título (rendimiento 56%). El punto de fusión fue de 107 a 108°C (metanol).
- RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.45 (3H, s), 1.47 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.72-2.81 (1H, m), 2.84-2.95 (4H, m), 2.96-3.05 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.91-4.04 (1H, m), 4.06-4.15 (1H, m), 4.58-4.70 (1H, m), 6.64 (1H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.7 Hz).

40 Ejemplo 76 (Referencia)

1-(3-terc-butil-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

- 45 [0946] Al ácido trifluoroacético (4 ml), se le añadió 3-terc-butil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol (400 mg, 0,883 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 104 enfriando con hielo. Después de añadirle trietilsilano (0,6 ml, 3,76 mmol), se elevó la temperatura a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió 2M de solución acuosa de carbonato potásico para hacer la capa acuosa alcalina, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en

columna de gel de sílice de capa fina (hexano: acetato de etilo = 10:1) y se cristalizó en etanol para obtener 120 mg del compuesto del título (rendimiento 31%). El punto de fusión fue de 144 a 146°C.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0.94 (9H, s), 1.17 (3H, s), 1.73 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.53 (1H, s), 3.02-3.44 (8H, m), 3.79 (3H, s), 6.86 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=9.2$ Hz).

5 Ejemplo 77 (Referencia)

1-(2,2,3,4,6,7-hexametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

[0947] A la suspensión con acetato de etilo (5 ml) de 1-(4-metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-3-metileno-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (400 mg, 1,02 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 106, se añadió solución de cloruro de hidrógeno al 10% y metanol (5 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (20 ml), se añadió con carbono de paladio al 10% (comprendiendo una humedad del 50%, 100 mg), y después se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas con 4 a 5 atm de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió solución acuosa de carbonato potásico al 10% para hacer la capa acuosa alcalina, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo resultante se cristalizó en etanol para obtener 340 mg del compuesto del título (rendimiento 85%). El punto de fusión fue de 141 a 143°C.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,12 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,31 (3H, s), 1,43 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,96 (1H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,04-3,38 (8H, m), 3,78 (3H, s), 6,86 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 9,2$ Hz).

Ejemplo 78

20 1-(4-metoxifenil)-4-(4,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0948] A la solución con THF (2 ml) de hidruro de litio y aluminio (68 mg, 1,80 mmol), se añadió cloruro de aluminio (240 mg, 1,80 mmol) enfriando con hielo. Después de agitar durante 10 minutos a 0°C, se añadió una solución con THF (4 ml) de 5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-4,6,7-trimetil-1-benzofuran-3(2H)-ona (220 mg, 0,600 mmol) sintetizada en el Ejemplo de referencia 109. La mezcla se agitó durante 3 horas a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción, y se añadió además 0,5 N de solución acuosa de hidróxido de sodio a la solución de reacción. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se extrajo con una mezcla de disolventes de acetato de etilo-éter dietílico (1/1). La solución del extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se añadió con carbono de paladio al 10% (comprendiendo una humedad del 50%, 200 mg), y luego la mezcla se agitó a 60°C durante 15 horas con atmósfera de hidrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el carbono de paladio por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-80/20) para obtener 35 mg del compuesto del título (rendimiento 17%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 82.10 (3H, s), 2.25 (6H, s), 3.05-3.35 (10H, m), 3.78 (3H, s), 4.54 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

Ejemplo 79

1-(2-etil-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

[0949] Usando 2-etil-5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-1-benzofuran-3(2H)-ona (120 mg, 0,294 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 116, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 para obtener 50 mg del compuesto del título (rendimiento 43%). El punto de fusión fue de 106 a 110°C (acetato de etilo-hexano).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0.96 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1.40 (3H, s), 1.66-1.81 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.80 (1H, d, $J = 15,3$ Hz), 2.95 (1H, d, $J = 15,3$ Hz), 3.07-3.34 (8H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.91 (2H, m), 6.92-7.02 (2H, m).

45 Ejemplo 80

1-[5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il]etanona

[0950] Utilizando 1-(5-bromo-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)etanona (440 mg, 1,48 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 121 la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener 100 mg del compuesto del título (rendimiento 17%). El punto de fusión fue de 156 a 159°C (acetato de etilo-hexano).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.48 (6H, s), 2.22 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.89 (2H, s), 3.07-3.30 (8H, m), 3.78 (3H, s), 6.82-6.90 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m).

Ejemplo 81

1-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il}etanol

5 [0951] A la solución de la mezcla con THF (1,5 ml) y metanol (1,5 ml) de 1-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il}etanona (120 mg, 0,294 mmol) sintetizado en el Ejemplo 80 se le añadió borohidruro de sodio (133 mg, 3,52 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de diluir la solución de reacción con agua, se eliminó el THF y el metanol de la solución de reacción por destilación a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo. La solución del extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 99:1-80/20) y se cristalizó en acetato de etilo-hexano para obtener 60 mg del compuesto del título (rendimiento 50%). El punto de fusión fue de 183 a 186°C.

10 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.48 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.49 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.03-3.38 (8H, m), 3.78 (3H, s), 3.80 (1H, d, J = 11.1 Hz), 4.89-5.03 (1H, m), 6.82-6.90 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m).

Ejemplo 82

2-cloro-4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina

15 Ejemplo 83

4-cloro-2-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina

20 [0952] A la solución con DMF (10 ml) de 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (1,92 g, 7,00 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 61, se añadió 2,4-dicloropirimidina (1,04 g, 7,00 mmol) y trietilamina (1,07 ml, 7,70 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de la mezcla se añadió agua. La extracción se llevó a cabo usando acetato de etilo, y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-85:15) para obtener 1,68 g de 2-cloro-4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina (acetato de etilo/hexano = 4: 1, R_f = 0,1, rendimiento 62%) y 4-cloro-2-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina

25 100 mg (acetato de etilo/hexano = 4: 1, R_f = 0,5, rendimiento 4%). 2-cloro-4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina

[0953] El punto de fusión fue de 192 a 193°C (acetato de etilo-hexano).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.05-3.25 (4H, m), 3.60-3.97 (4H, m), 6.42 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.04 (1H, d, J = 6.3 Hz).

30 4-cloro-2-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina

[0954] RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.05-3.22 (4H, m), 3.78-3.90 (2H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 6.49 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.16 (1H, d, J = 5.1 Hz).

Ejemplo 84

2-(4-metoxifenil)-4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina

35 [0955] Utilizando 2-cloro-4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina (200 mg, 0,517 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 82 y (4-metoxifenil)borato (157 mg, 1,03 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 22 para sintetizar 54,9 mg del compuesto del título (rendimiento 12%). El punto de fusión fue de 240 a 242°C (acetato de etilo-hexano).

40 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.10-3.30 (4H, m), 3.70-4.00 (7H, m), 6.41 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.97 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.29 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.36 (2H, d, J = 9.0 Hz).

Ejemplo 85

4-(4-metoxifenil)-2-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina

45 [0956] Utilizando 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (100 mg, 0,258 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 83 y (4-metoxifenil)borato (78,4 mg, 0,516 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 22 para obtener 47,9 mg del compuesto del título (rendimiento 40%). El punto de fusión fue de 156 a 159°C (acetato de etilo-hexano).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.07-3.30 (4H, m), 3.80-4.00 (5H, m), 4.40-4.20 (2H, m), 6.88 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.05 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).

Ejemplo 86

5 1-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(1,3,4-tiadiazol-2-il)piperazina

[0957] Utilizando 1-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (130 mg, 0,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 56 y 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (165 mg, 1,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para sintetizar 24 mg del compuesto del título (rendimiento 14%). El punto de fusión fue de 203 a 205°C (hexano-acetato de etilo).

10 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.09 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 15.1, 7.9$ Hz), 3.12-3.31 (5H, m), 3.60-3.76 (4H, m), 4.82-4.96 (1H, m), 8.47 (1H, s).

Ejemplo 87

1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperazina

15 [0958] Utilizando 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (269 mg, 0,999 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 4 y sal de ácido clorhídrico de 1-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperazina (640 mg, 2,00 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 21 para sintetizar 50,4 mg del compuesto del título (rendimiento 12%). El punto de fusión fue de 204 a 205°C (hexano-acetona).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.15-3.34 (4H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 7.37-7.50 (3H, m), 8.15-8.25 (2H, m).

20 Ejemplo 88

1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(1,3-tiazol-2-il)piperazina

25 [0959] Utilizando 5-bromo-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (404 mg, 1,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 4 y 1-(1,3-tiazol-2-il)piperazina (508 mg, 3,00 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 21 para sintetizar 196 mg del compuesto del título (rendimiento 36%). El punto de fusión fue de 150 a 151°C (hexano-acetato de etilo).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.10-3.30 (4H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 6.88-7.03 (4H, m), 6.58 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 3.6$ Hz).

Ejemplo 89

1-[4-(metilsulfanil)fenil]-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

30 [0960] Utilizando 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (1,37 g, 5,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 61 y 4-bromotioanisol (1,52 g, 7,5 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para sintetizar 1,2 g del compuesto del título (rendimiento 60%). El punto de fusión fue de 211 a 213°C (etanol).

35 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.15-3.33 (8H, m), 6.89-6.97 (2H, m), 7.23-7.31 (2H, m).

Ejemplo 90

4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]benzocitrilo

40 [0961] Utilizando 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (2,74 g, 10,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 61 y 4-bromobenzocitrilo (2,73 g, 15 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 23 para sintetizar 700 mg del compuesto del título (rendimiento 19%). El punto de fusión fue de 255 a 257°C (etanol).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.14-3.51 (8H, m), 6.87-6.95 (2H, m), 7.46-7.55 (2H, m).

Ejemplo 91

45 1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0962] A la solución con THF y acetato de etilo (1:1, 6,0 ml) de 1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (200 mg, 0,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo 89 se añadió ácido m-cloroperbenzoico (70%, 124 mg, 0,50 mmol) enfriando con hielo, seguido de agitación durante 2 horas. La solución de reacción se añadió con una solución acuosa de carbonato de hidrógeno de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) y los sólidos resultantes se recrystalizaron en hexano y THF para obtener 94 mg del compuesto del título (rendimiento 46%). El punto de fusión fue de 223 a 227°C (hexano-THF).
 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.14-3.47 (8H, m), 7.02-7.08 (2H, m), 7.52-7.59 (2H, m).

Ejemplo 92

1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0963] Utilizando 1-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (200 mg, 0,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo 91 y ácido m-cloroperbenzoico al 70% (272 mg, 1,1 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 91 para sintetizar 67 mg del compuesto del título (rendimiento 31%). El punto de fusión fue de 256 a 260°C (hexano-THF).
 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.02 (3H, s), 3.15-3.55 (8H, m), 6.94-7.02 (2H, m), 7.75-7.82 (2H, m).

Ejemplo 93

4-[4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]fenil]metanoamina

[0964] A la solución con THF (5,0 ml) de 4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]benzocarbonitrilo (180 mg, 0,479 mmol) sintetizado en el Ejemplo 90 se añadió hidruro de litio y aluminio (91 mg, 2,39 mmol) lentamente enfriando con hielo, seguido de agitación durante 1,5 horas. A la solución de reacción se añadió sulfato de sodio · 10 hidrato (500 mg). La temperatura se elevó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Los residuos no disueltos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió hexano. Los sólidos resultantes se filtraron para obtener 120 mg del compuesto del título (rendimiento 66%). El punto de fusión fue de 156 a 158°C (hexano-THF).
 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.15-3.33 (8H, m), 3.79 (2H, s), 6.93-7.00 (2H, m), 7.19-7.24 (2H, m).

Ejemplo 94

N,N-dimetil-1-[4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]fenil]metanoamina

[0965] A la solución con THF (2,0 ml) de 1-[4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]fenil]metanoamina (23 mg, 0,061 mmol) sintetizado en el Ejemplo 93 se añadió solución acuosa al 37% de formaldehído (49 mg, 0,61 mmol), ácido acético (0,010 ml, 0,18 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (65 mg, 0,31 mmol) enfriando con hielo. La temperatura se elevó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. La solución de reacción se añadió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo 80:20) para obtener 12 mg del compuesto del título (rendimiento 48%). El punto de fusión fue de 134 a 138°C (hexano-acetato de etilo).
 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.23 (6H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.16-3.34 (8H, m), 3.35 (2H, s), 6.91-6.98 (2H, m), 7.17-7.24 (2H, m).

Ejemplo 95

4-[4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]fenil]etanona

[0966] A la solución con THF (2,0 ml) de 4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]benzocarbonitrilo (75 mg, 0,20 mmol) sintetizada en el Ejemplo 90 se añadió 1,6 M de una solución de metil-litio y dietiléter (0,25 ml, 0,40 mmol) lentamente enfriando con hielo, seguido de agitación durante 2 horas. Se añadió otro 1,6 M de solución de metil-litio y dietiléter (1,0 ml, 1,6 mmol) y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se añadió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 70:30) para obtener 39 mg del compuesto del título (rendimiento 50%). El punto de fusión fue de 192 a 196°C (hexano-acetato de etilo).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.23 (8H, s), 6.88-6.96 (2H, m), 7.85-7.93 (2H, m).

Ejemplo 96

1-{4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)]piperazin-1-il]fenil}etanol

- 5 [0967] A la solución con metanol (1,0 ml) de 1-{4-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)]piperazin-1-il]fenil}etanona (39 mg, 0,10 mmol) sintetizada en el Ejemplo 95 se añadió borohidruro de sodio (11 mg, 0,30 mmol) enfriando con hielo. La mezcla se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se añadió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se recristalizó en hexano para obtener 24 mg del compuesto del título (rendimiento 60%). El punto de fusión fue de 133 a 136°C (hexano-acetato de etilo).
- 10 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 1.49 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.15-3.37 (8H, m), 4.85 (1H, q, J = 6.4 Hz), 6.93-7.01 (2H, m), 7.26-7.34 (2H, m).

Ejemplo 97

{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol

- 15 [0968] Utilizando (5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol (330 mg, 1,16 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 123 la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener 100 mg del compuesto del título (rendimiento 22%). Es decir, a la solución mezclada con tolueno (6,0 ml) de (5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol (330 mg, 1,16 mmol) se le añadió 1-(4-metoxifenil)piperazina (667 mg, 3,47 mmol), acetato de paladio (13 mg, 0,058 mmol), BINAP (108 mg, 0,224 mmol) y t-butoxido de sodio (334 mg, 3,47 mmol) y se agitó durante 15 horas a reflujo. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y luego se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-70:30) y se cristalizó en acetato de etilo-hexano para obtener 100 mg del compuesto del título como un cristal incoloro (rendimiento 22%). El punto de fusión fue de 145 a 148°C.
- 20 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.44 (3H, s), 1.87 (1H, dd, J = 6.3, 6.9 Hz), 2.09 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.81 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.06-3.34 (9H, m), 3.61 (1H, dd, J = 6.9, 11.7 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 6.3, 11.7 Hz), 3.78 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).
- 25

Ejemplo 98

- 30 (2,4,6,7-tetrametil-5-[4-[4-(1-metiletil)fenil]piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol

- [0969] Utilizando (5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol (330 mg, 1,16 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 123 y 1-(4-isopropilfenil)piperazina (774 mg, 3,78 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener 30 mg del compuesto del título (rendimiento 6%). El punto de fusión fue de 160 a 163°C (acetato de etilo-hexano).
- 35 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.23 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.44 (3H, s), 1.87 (1H, dd, J = 6.3, 7.2 Hz), 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.76-2.92 (2H, m), 3.08-3.33 (9H, m), 3.61 (1H, dd, J = 7.2, 11.7 Hz), 3.66 (1H, dd, J = 6.3, 11.7 Hz), 6.90-6.98 (2H, m), 7.01-7.09 (2H, m).

Ejemplo 99

{2,4,6,7-tetrametil-5-[4-(4-metilfenil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol

- 40 [0970] Utilizando (5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol (360 mg, 1,16 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 123 y 1-(4-metilfenil)piperazina (668 mg, 3,79 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener 30 mg del compuesto del título (rendimiento 6%). El punto de fusión fue de 152 a 155°C (acetato de etilo-hexano).
- 45 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.43 (3H, s), 1.87 (1H, dd, J = 6.3, 7.2 Hz), 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.81 (1H, d, J = 15.0 Hz), 3.08-3.35 (9H, m), 3.61 (1H, dd, J = 7.2, 11.7 Hz), 3.66 (1H, dd, J = 6.3, 11.7 Hz), 6.87-6.95 (2H, m), 7.05-7.13 (2H, m).

Ejemplo 100

1-(2,4-dimetoxifenil)-4-(2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0971] Utilizando 5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (480 mg, 1,88 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 53 y 1-(2,4-dimetoxifenil)piperazina (627 mg, 2,82 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para sintetizar 400 mg del compuesto del título (rendimiento 54%). El punto de fusión fue de 142 a 144°C (acetato de etilo-hexano).

5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.46 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.10 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.71 (1H, dd, J = 7.8, 15.0 Hz), 2.97-3.37 (9H, m), 3.79 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.81-4.96 (1H, m), 6.44 (1H, dd, J = 2.7, 8.4 Hz), 6.50 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Ejemplo 101

10 Sal de ácido clorhídrico de 1-[2-(metoximetil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-4-(4-metoxifenil)piperazina

[0972] Usando 1-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il) metil]-1H-pirazol (120 mg, 0,401 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 125, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para dar 64 mg de 1-[2-(metoximetil)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-4-(4-metoxifenil)piperazina (rendimiento 39%). El producto resultante se disolvió en acetato de etilo (3 ml), se añadió con 4 N de solución de ácido clorhídrico y acetato de etilo (0,5 ml), y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo y hexano para obtener 70 mg del compuesto del título (rendimiento 39%).

15 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.34 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.77 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.06 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.31 (3H, s), 3.34-3.74 (10H, m), 3.80 (3H, s), 7.02-7.14 (2H, m), 7.55-7.95 (2H, m), 12.80 (1H, brs).

Ejemplo 102

20 1-[5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-N,N-dimetilmetanoamina

[0973] Utilizando 1-(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)-N,N-dimetilmetanoamina (220 mg, 0,705 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 130 la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener 100 mg del compuesto del título (rendimiento 33%). El punto de fusión fue de 145 a 148°C (acetato de etilo-hexano).

25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.44 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.34 (6H, s), 2.51 (2H, s), 2.80 (1H, d, J = 15.0 Hz), 3.01-3.34 (9H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

Ejemplo 103

N-bencil-1-[5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-N-metilmetanoamina

30 [0974] Utilizando 1-(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)-N-metilmetanoamina (360 mg, 0,927 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 132 la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener 270 mg del compuesto del título (rendimiento 58%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.44 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.61 (2H, s), 2.77 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3.02-3.36 (9H, m), 3.55 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3.67 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3.78 (3H, s), 6.82-6,91 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m), 7,16-7,33 (5H, m).

35 Ejemplo 104

1-[5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-N-metilmetanoamina

[0975] A la solución con acetato de etilo (6 ml) de N-bencil-1-[5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-N-metilmetanoamina (190 mg, 0,380 mmol) sintetizado en el Ejemplo 103, se añadió carbono de paladio al 10% (comprendiendo una humedad del 50%, 70 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas con atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el carbono de paladio y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo 95:5-50:50) y se recristalizó en acetato de etilo-hexano para obtener 50 mg del compuesto del título (rendimiento 32%). El punto de fusión fue de 107 a 113°C (acetato de etilo-hexano).

40 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.27 (1H, brs), 1.45 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.73 (1H, d, J = 12.0 Hz), 2.79 (1H, d, J = 12.0 Hz), 2.80 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.04-3.34 (9H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

45 Ejemplo 105

1-(4-metoxifenil)-4-[2,4,6,7-tetrametil-2-[(metilsulfanil)metil]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

[0976] Utilizando 5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2-[(metilsulfanil)metil]-2,3-dihidro-1-benzofurano (130 mg, 0,412 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 134 la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener 60 mg del compuesto del título (rendimiento 34%).

5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.53 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.21 (6H, s), 2.24 (3H, s), 2.79 (1H, d, J = 13.8 Hz), 2.84 (1H, d, J = 13.8 Hz), 2.89 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.05-3.35 (9H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

Ejemplo 106

1-(4-metoxifenil)-4-{2,4,6,7-tetrametil-2-[(metilsulfonil)metil]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il}piperazina

10 [0977] A la solución con tolueno (4 ml) de 1-(4-metoxifenil)-4-{2,4,6,7-tetrametil-2-[(metilsulfanil)metil]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il}piperazina (50 mg, 0,117 mmol) sintetizada en el Ejemplo 105, se añadió ácido m-cloroperbenzoico (70%, 87 mg, 0,352 mmol) enfriando con hielo, seguido de agitación durante 15 horas después de templar a temperatura ambiente. La solución de reacción se añadió con solución saturada con bicarbonato sódico y acetato de etilo para separar la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con solución de sulfito de sodio acuoso al 10% y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrarlo a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 94:6-60:40) para obtener 5 mg del compuesto del título (rendimiento 9%).

15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.71 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.95-3.56 (15H, m), 3.79 (3H, s), 6.83-6.91 (2H, m), 6.93-7.01 (2H, m).

Ejemplo 107

N,N-dibenzil-1-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}-N-metanoamina

20 [0978] Utilizando N,N-dibenzil-1-(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanoamina (330 mg, 0,711 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 135 la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener 210 mg del compuesto del título (rendimiento 51%). El punto de fusión fue de 168 a 170°C (acetato de etilo-hexano).

25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.37 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.59-2.71 (3H, m), 2.84 (1H, d, J = 15.0 Hz), 3.07-3.40 (8H, m), 3.58 (2H, d, J = 13.5 Hz), 3.71 (2H, d, J = 13.5 Hz), 3.79 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.93-7.02 (2H, m), 7.15-7.32 (10H, m).

Ejemplo 108

1-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanoamina

30 [0979] Usando N,N-dibenzil-1-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanoamina (220 mg, 0,382 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 107, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 104 para obtener 40 mg del compuesto del título (rendimiento 26%). El punto de fusión fue de 134 a 137°C (acetato de etilo-hexano).

35 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.42 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.77-2.88 (3H, m), 3.03 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.07-3.34 (8H, m), 3.78 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

Ejemplo 109

N-etil-N-{(5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil}etanoamina

40 [0980] Usando 1-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanoamina (60 mg, 0,152 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 108 y acetaldehído (0,1 ml), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 130 para obtener 25 mg del compuesto del título (rendimiento 36%). El punto de fusión fue de 103 a 106°C (acetato de etilo-hexano).

45 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.53 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.21 (6H, s), 2.24 (3H, s), 2.79 (1H, d, J = 13.8 Hz), 2.84 (1H, d, J = 13.8 Hz), 2.89 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.05-3.35 (9H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

Ejemplo 110

4-({5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metil)morfolina

45 [0981] Utilizando 4-({5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metil)morfolina (220 mg, 0,382 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 136 la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener 140 mg del compuesto del título (rendimiento 48%). El punto de fusión fue de 137 a 142°C (acetato de etilo-hexano).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.45 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.43-2.61 (4H, m), 2.62-2.74 (2H, m), 2.80 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.00-3.34 (9H, m), 3.62-3.73 (4H, m), 3.78 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

Ejemplo 111

1-(4-metoxifenil)-4-[2,4,6,7-tetrametil-2-(piperidin-1-il-metil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

5 [0982] Utilizando 1-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]piperidina (160 mg, 0,454 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 137 la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener 60 mg del compuesto del título (rendimiento 29%). El punto de fusión fue de 122 a 125°C (acetato de etilo-hexano).

15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.33-1.43 (2H, m), 1.44 (3H, s), 1.48-1.59 (4H, m), 2.06 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.36-2.66 (6H, m), 2.78 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.04 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.78 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

Ejemplo 112

1,1 dióxido de 4-((5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil)tiomorfolina

15 [0983] Utilizando 1,1-dióxido de 4-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]tiomorfolina (260 mg, 0,646 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 138 la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener 90 mg del compuesto del título (rendimiento 27%). El punto de fusión fue de 145 a 164°C (acetato de etilo-hexano).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.44 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,68 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,74 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,79-3,34 (18H, m), 3,78 (3H, s), 6,82-6,91 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 113

20 1-(4-metoxifenil)-4-[2,4,6,7-tetrametil-2-(1H-pirazol-1-il-metil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

[0984] Utilizando 1-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-1H-pirazol (180 mg, 0,537 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 139 la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener 100 mg del compuesto del título (rendimiento 42%). El punto de fusión fue de 117 a 120°C (acetato de etilo-hexano).

25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.38 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.89 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.05-3.33 (9H, m), 3.78 (3H, s), 4.31 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.36 (1H, d, J = 14.7 Hz), 6.22-6.26 (1H, m), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m), 7.47-7.54 (2H, m).

Ejemplo 114

1-(4-metoxifenil)-4-[2,4,6,7-tetrametil-2-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

30 [0985] Utilizando 1-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-2-metil-1H-imidazol (110 mg, 0,315 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 139 la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener 60 mg del compuesto del título (rendimiento 41%). El punto de fusión fue de 86 a 90°C (acetato de etilo-hexano).

35 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.39 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.93 (1H, d, J = 16.5 Hz), 2.98 (1H, d, J = 16.5 Hz), 3.07-3.34 (8H, m), 3.78 (3H, s), 3.94 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.08 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.82-6.92 (3H, m), 6.93-7.01 (3H, m).

Ejemplo 115

8-((5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil)-1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano

40 [0986] Utilizando 8-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano (300 mg, 0,731 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 141 la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 21 para obtener 100 mg del compuesto del título (rendimiento 26%). El punto de fusión fue de 165 a 167°C (acetato de etilo-hexano).

45 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.45 (3H, s), 1.64-1.77 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.49-2.87 (7H, m), 2.98-3.37 (9H, m), 3.78 (3H, s), 3.90-3.42 (4H, m), 6.82-6.92 (2H, m), 6.93-7.03 (2H, m).

Ejemplo 116

1-(4-metoxifenil)-4-[2,4,6,7-tetrametil-2-(pirrolidin-1-il-metil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina

[0987] Utilizando 1-[(5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]pirrolidina (270 mg, 0,798 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 142 la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 21 para obtener 60 mg del compuesto del título (rendimiento 17%). El punto de fusión fue de 129 a 132°C (acetato de etilo-hexano).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.46 (3H, s), 1.66-1.80 (4H, m), 2.07 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.49-2.75 (6H, m), 2.80 (1H, d, J = 15.5 Hz), 3.03-3.34 (9H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

Ejemplo 117

1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)piperazina

[0988] A una solución con 1-metil-2-pirrolidona (5,0 ml) de N,N-bis (2-cloroetil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (660 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 146 se le añadió 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-amina (300 mg, 2,4 mmol), carbonato de hidrógeno de sodio (400 mg, 4,8 mmol) y yoduro de sodio (300 mg, 2,0 mmol), y se agitó a 120°C durante 16 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 9:1). Los sólidos resultantes se recrystalizaron en etanol y agua para obtener 320 mg del compuesto del título (rendimiento 42%). El punto de fusión fue de 162 a 164°C (etanol-agua).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.92 (2H, s), 2.95-3.22 (8H, m), 3.67 (3H, s).

Ejemplo 118

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0989] Utilizando 1-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (436 mg, 1,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 96 y 5-bromo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (614 mg, 2,25 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 59 para sintetizar 321 mg del compuesto del título (rendimiento 48%). El punto de fusión fue de 149 a 151°C (hexano).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.50 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.10-3.30 (8H, m), 3.81 (3H, s), 6.63 (1H, dd, J = 9.3, 3.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 9.3 Hz).

Ejemplo 119

1-[7-(2-metoxietoxi)-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-4-(4-metilfenil)piperazina

[0990] A una solución de DMF (5 ml) que contenía 2,2,4,6-tetrametil-5-[4-(4-metilfenil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ol (200 mg, 0,546 mmol) sintetizado en el Ejemplo 72, se añadió 1-bromo-2-metoxietano (382 mg, 2,75 mmol) y carbonato de potasio (380 mg, 2,75 mmol), y la mezcla se agitó a 100°C durante 24 horas. Una vez enfriada el extracto se secó usando sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0-90:10) para obtener 33,5 mg del compuesto del título (rendimiento 14%). El punto de fusión fue de 118 a 120°C (hexano).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.47 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.89 (2H, s), 3.15-3.31 (8H, m), 3.43 (3H, s), 3.61-3.72 (2H, m), 4.12-4.19 (2H, m), 6.90 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.7 Hz).

Ejemplo 120

1-(6-bromo-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

[0991] Utilizando 6-bromo-N,N-bis(2-cloroetil)-2,2,4,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (492 mg, 1,25 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 152 y 4-metoxianilina (185 mg, 1,50 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 117 para sintetizar 138 mg del compuesto del título (rendimiento 25%). El punto de fusión fue de 180 a 181°C (hexano).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.46 (6H, s), 2.21 (6H, s), 2.88 (2H, s), 3.03-3.17 (4H, m), 3.21-3.34 (2H, m), 3.47-3.61 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.85 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.97 (2H, d, J = 9.0 Hz).

Ejemplo 121

1,4-bis(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0992] A una solución de tolueno (2,0 ml) conteniendo 2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (410 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 144 se añadió 1,2-dibromoetano (1,72 ml, 20 mmol), cloruro de trietilamonio de bencilo (56 mg, 0,20 mmol) y 8N de solución acuosa de hidróxido de sodio (2 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 16 horas. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó usando sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido obtenido se recristalizó en hexano-acetato de etilo para dar 150 mg del compuesto del título (rendimiento 32%). El punto de fusión fue de 256 a 260°C (hexano-acetato de etilo).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.47 (12H, s), 2.10 (6H, s), 2.24 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.92 (4H, s), 3.02-3.28 (8H, m).

Ejemplo 122

1-isoxazol-3-il-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0993] Utilizando N,N-bis(2-cloroetil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (165 mg, 0,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 146 e isoxazol-3-amina (0,044 ml, 0,60 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 117 para obtener 15 mg del compuesto del título (rendimiento 9%).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.11-3.46 (8H, m), 6.01 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.9 Hz).

Ejemplo 123

2-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirimidina

[0994] A la solución de DMSO (12 ml) conteniendo 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (1,1 g, 4,00 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 61, se añadió 2-bromopirimidina (954 mg, 6,0 mmol) y diisopropiletilamina (2,09 ml) y la mezcla se agitó a 120°C durante 2 hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó usando sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 9:1). El sólido obtenido se recristalizó en etanol y agua para obtener 600 mg del compuesto del título (rendimiento 42%). El punto de fusión fue de 145 a 147°C (etanol-agua).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.06-3.22 (4H, m), 3.79-4.06 (4H, m), 6.47 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.32 (2H, d, J = 4.8 Hz).

Ejemplo 124

1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(1H-pirazol-3-il)piperazina

[0995] Utilizando N,N-bis(2-cloroetil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (165 mg, 0,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 146 y 1H-pirazol-5-amina (59 mg, 0,60 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 117 para obtener 23 mg del compuesto del título (rendimiento 12%).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.47 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.14-3.40 (8H, m), 5.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.4 Hz).

Ejemplo 125

1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

[0996] Utilizando N,N-bis(2-cloroetil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (330 mg, 1,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 146 y 1-metil-1H-imidazol-2-amina (146 mg, 1,5 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 117 para obtener 184 mg del compuesto del título (rendimiento 52%).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.43 (6H, s), 1.82 (3H, s), 1.87 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.84 (2H, s), 3.29-3.46 (4H, m), 3.58-3.72 (5H, m), 4.29 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.70 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.62 (4H, brs).

Ejemplo 126

5-metil-7-[4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazin-1-il]pirazolo[1,5-a]pirimidina

- 5 [0997] A la solución de THF (2 ml) conteniendo 1-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina (274 mg, 1,0 mmol) sintetizado en el ejemplo de referencia 61, se añadió 7-cloro-5-metilpirazol[1,5-a]pirimidina (200 mg, 1,2 mmol) y diisopropiletilamina (0,42 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de añadirle piperazina (42 mg, 0,50 mmol), la mezcla se calentó más a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó usando sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 7:3). El sólido obtenido se recrystalizó en etanol y el agua para obtener 140 mg del compuesto del título (rendimiento 35%). El punto de fusión fue de 180 a 182°C (etanol-agua).
- 10 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.47 (6H, s), 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.92 (2H, s), 3.25-3.44 (4H, m), 3.66-3.91 (4H, m), 6.06 (1H, s), 6.47 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.2 Hz).

Ejemplo 127

1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

- 15 [0998] Utilizando N,N-bis(2-cloroetil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (660 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 146 y 1-metil-1H-pirazol-3-amina (291 mg, 3,0 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 117 para obtener 341 mg del compuesto del título (rendimiento 48%). El punto de fusión fue de 147 a 149°C (etanol-agua).
- RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.47 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.13-3.38 (8H, m), 3.78 (3H, s), 5.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.4 Hz).

Ejemplo 128

- 20 1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina

- [0999] Utilizando N,N-bis(2-cloroetil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (660 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 146 y 1-metil-1H-pirazol-5-amina (233 mg, 2,4 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 117 para obtener 26 mg del compuesto del título (rendimiento 4%). El punto de fusión fue de 126 a 128°C (etanol-agua).
- 25 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.48 (6H, s), 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.93 (2H, s), 2.97-3.03 (4H, m), 3.14-3.31 (4H, m), 3.78 (3H, s), 5.86 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.9 Hz).

Ejemplo 129

1-[2,2,7-trimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-4-(4-metilfenil)piperazina

- 30 [1000] A una solución de tolueno (10 ml) que contenía 5-bromo-2,2,7-trimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (300 mg, 0,910 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 157 se añadió 1-(4-metilfenil)piperazina (160 mg, 0,910 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (24,9 mg, 0,027 mmol), Xantphos (47,2 mg, 0,082 mmol) y terc-butóxido de sodio (131 mg, 1,36 mmol), y la mezcla se agitó calentando a reflujo durante 15 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró usando celita. Se añadió agua a la filtración y se realizó la extracción utilizando acetato de etilo. El extracto se secó usando sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. Después, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 10: 1), y se cristalizó en acetonitrilo para obtener 12,0 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento 3%).
- 35 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.50 (6H, s), 1.95 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.80-2.90 (8H, m), 3.05 (2H, s), 6.77 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.83 (1H, brs), 7.03 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.20 (4H, m).

- 40 Ejemplo 130

1-[2,2,7-trimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-4-fenilpiperazina

- [1001] Utilizando 5-bromo-2,2,7-trimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (150 mg, 1,49 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 157 y 1-fenilpiperazina (73,5 mg, 2,23 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 129 para obtener 20 mg del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento 11%).
- 45 RMN de ¹H (CDCl₃): δ1.50 (6H, s), 1.91 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.06 (2H, s), 3.15-3.30 (8H, m), 6.94 (1H, brs), 7.12 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.26-7.50 (5H, m).

Ejemplo 131

1-[2,2,7-trimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-4-(4-fluorofenil)piperazina

[1002] Utilizando 5-bromo-2,2,7-trimetil-6-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (150 mg, 1,49 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 157 y 1-(4-fluorofenil)piperazina (82,0 mg, 0,450 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 129 para obtener 300 mg del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento 15%).

5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 1.95 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.78-2.90 (8H, m), 3.05 (2H, s), 6.77-6.81 (2H, m), 6.83 (1H, brs), 6.92 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.05-7.25 (4H, m).

Ejemplo 132

1-((5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metil)piperidin-4-ona

10 [1003] A una solución de acetato de etilo (2,0 ml) conteniendo 8-((5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metil)-1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano (55 mg, 0,105 mmol) sintetizado en el Ejemplo 115, se añadió 4N de una solución de ácido clorhídrico y acetato de etilo (2,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y a 50°C durante 2 horas. Después, se le añadió 6N de ácido clorhídrico (1,0 ml) y la mezcla se agitó más a 70°C durante 2 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la solución de reacción se vertió en agua saturada con bicarbonato sódico y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y luego se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-72:28) y se cristalizó en hexano y acetato de etilo para dar 25 mg del compuesto del título (rendimiento 50%). El punto de fusión fue de 123 a 127°C.

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1.49 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.31-2.49 (4H, m), 2.65 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.72 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.80-3.35 (14H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

Ejemplo 133

1-((5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metil)piperidin-4-ol

25 [1004] A una solución de etanol (2,0 ml) conteniendo 1-((5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metil)piperidin-4-ona (30 mg, 0,0628 mmol) sintetizada en el Ejemplo 132 se añadió hidruro de boro y sodio (10 mg, 0,264 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se distribuyó usando acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y luego se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 65:35-0:100) y se cristalizó en hexano y acetato de etilo para dar 15 mg del compuesto del título (rendimiento 50%). El punto de fusión fue de 139 a 143°C.

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1.44 (3H, s), 1.46-1.67 (2H, m), 1.77-1.90 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.24-2.42 (2H, m), 2.50 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.57 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.74-2.85 (2H, m), 2.94-3.71 (1H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

Ejemplo 134

35 1-{2-[(benciloxi)metil]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il}-4-(4-metoxifenil)piperazina

[1005] Utilizando 2-[(benciloxi)metil]-5-bromo-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (690 mg, 1,84 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 159 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (707 mg, 3,68 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para sintetizar 580 mg del compuesto del título (rendimiento 65%). Un producto aceitoso.

40 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.49 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.81 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.05-3.35 (9H, m), 3.52 (2H, s), 3.78 (3H, s), 4.58 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 6.81-6.91 (2H, m), 6.92-7.02 (2H, m), 7.23-7.39 (5H, m).

Ejemplo 135

{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metilformato

45 [1006] A una solución de etanol (7,0 ml) conteniendo 1-{2-[(benciloxi)metil]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il}-4-(4-metoxifenil)piperazina (30 mg, 0,0628 mmol) sintetizada en el Ejemplo 134, se añadió en serie carbono de paladio al 10% (500 mg) y ácido fórmico (7,0 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el carbono de paladio por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 97:3-80:20) y se cristalizó en acetato de etilo y hexano para obtener 290 mg del compuesto del título (rendimiento: 49%). El punto de fusión fue de 120 a 124°C.

RMN de ^1H (CDCl_3) d: 1.43 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.80 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.07-3.33 (9H, m), 3.60 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.66 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.78 (3H, s), 6.81-6.91 (1H, m), 6.92-7.02 (1H, m).

Ejemplo 136

1-(2-[(metoximetoxi)metil]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)piperazina

5 [1007] Utilizando 5-bromo-2-[(metoximetoxi)metil]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofurano (1,62 g, 4,92 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 163 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (1,89 g, 9,84 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 para sintetizar 1,03 g del compuesto del título (rendimiento 48%). El punto de fusión fue de 111 a 114°C.

10 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1.48 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.82 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.04-3.35 (9H, m), 3.37 (3H, s), 3.57 (1H, d, J = 9.9 Hz), 3.61 (1H, d, J = 9.9 Hz), 3.78 (3H, s), 4.68 (1H, s), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

Ejemplo 137

N-([5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]metil)acetamida

15 [1008] A una solución de THF (2,0 ml) conteniendo 1-[5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]metanoamina (110 mg, 0,278 mmol) sintetizada en el Ejemplo 108 se añadió trietilamina (42 mg, 0,417 mmol) y cloruro de acetilo (26 mg, 0,337 mmol) en serie enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y se eliminó el THF a presión reducida, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Después, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 7:3-3:7) y se cristalizó en acetato de etilo y hexano para obtener 90 mg del compuesto del título (rendimiento 74%). El punto de fusión fue de 146 a 152°C.

20 RMN de ^1H (CDCl_3) d: 1,41 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,83 (1H, d, J = 15,3 Hz), 2,99 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,05-3,34 (8H, m), 3,49 (1H, dd, J = 5,7, 13,8 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 6,0, 13,8 Hz), 3,78 (3H, s), 5,76 (1H, dd, J = 5,7, 6,0 Hz), 6,82-6,91 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m).

Ejemplo 138

N-([5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]metil)butanamida

30 [1009] Utilizando 1-[5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]metanoamina (110 mg, 0,278 mmol) sintetizado en el Ejemplo 108 y cloruro butírico (32 mg, 0,304 mmol), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 137 para sintetizar 80 mg del compuesto del título (rendimiento 68%). El punto de fusión fue de 140 a 142°C.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 0.90 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.42 (3H, s), 1.53-1.68 (2H, m), 2.05-2.21 (8H, m), 2.24 (3H, s), 2.84 (1H, d, J = 15.6 Hz), 2.99 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.06-3.34 (8H, m), 3.48 (1H, dd, J = 5.7, 13.8 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 6.3, 13.8 Hz), 3.78 (3H, s), 5.71 (1H, dd, J = 5.7, 6.3 Hz), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

Ejemplo 139

35 {5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metilmetanosulfonato

40 [1010] A una solución de THF (2,0 ml) conteniendo {5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol (200 mg, 0,504 mmol) sintetizado en el Ejemplo 97 se añadió trietilamina (102 mg, 1,01 mmol) y metanosulfonil (87 mg, 0,756 mmol) en serie enfriando con hielo, y la mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y la extracción se realizó utilizando acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada y se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Después, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 95:5-75:25) para dar 220 mg del compuesto del título (rendimiento: 92%). Un sólido amorfo.

45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1.52 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.89 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.04 (3H, s), 3.07-3.33 (9H, m), 3.78 (3H, s), 4.22 (1H, d, J = 10.8 Hz), 4.27 (1H, d, J = 10.8 Hz), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

Ejemplo 140

{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}acetónitrilo

[1011] Se agitó una suspensión de DMSO (2,2 ml) que contenía {5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metilmetanosulfonato (190 mg, 0,400 mmol) sintetizado en el Ejemplo 139, cianuro de potasio (130 mg, 2,00 mmol) y yoduro de potasio (66 mg, 0,400 mmol) a 140°C durante 15 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la solución de reacción se distribuyó usando acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y después se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 96:4-82:18) y se cristalizó en hexano y acetato de etilo para dar 80 mg del compuesto del título (rendimiento: 49%). El punto de fusión fue de 161 a 163°C.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1.66 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.69 (1H, d, J = 16.5 Hz), 2.75 (1H, d, J = 16.5 Hz), 3.02 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.07-3.33 (9H, m), 3.78 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

Ejemplo 141

ácido {5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}acético

[1012] Se agitó una mezcla de {5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}acetoniitrilo (260 mg, 0,641 mmol) sintetizado en el Ejemplo 140, 8N de solución acuosa de hidróxido de sodio (2,0 ml) y etanol (10 ml) a reflujo calentado durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se le añadió 1N de ácido clorhídrico (16 ml) y la solución de reacción se distribuyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 90:10-70:30) y se cristalizó en acetato de etilo y hexano para obtener 150 mg del compuesto del título (rendimiento 55%). El punto de fusión fue de 171 a 174°C (descomposición).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1.60 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.77 (1H, d, J = 15.0 Hz), 2.85 (1H, d, J = 15.0 Hz), 2.98 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.06-3.35 (9H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.91 (2H, m), 6.92-7.02 (2H, m).

Ejemplo 142

2-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}-N-propilacetamida

[1013] Se agitó una solución de DMF (1,0 ml) que contenía ácido {5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}acético (50 mg, 0,118 mmol) sintetizado en el Ejemplo 141, propilamina (45 mg, 0,236 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (45 mg, 0,236 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (36 mg, 0,236 mmol) y trietilamina (60 mg, 0,590 mmol) a temperatura ambiente durante 15 horas, y la solución de reacción se distribuyó usando agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 90:10-70:30) y se cristalizó en acetato de etilo y hexano para obtener 20 mg del compuesto del título (rendimiento 36%). El punto de fusión fue de 135 a 138°C.

Ejemplo 143

(-)-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol

[1014] Se fraccionó {5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol (152 mg) obtenido en el Ejemplo 97 mediante cromatografía líquida de alta resolución (columna: CHIRALPAK IC fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.; fase móvil: hexano/2-propanol = 400/600 (v/v)), y se concentró una solución fraccionada conteniendo una sustancia ópticamente activa con un tiempo de retención más corto, seguido de cristalización para separar el acetato de etilo y el hexano para obtener 52 mg del compuesto del título (99,9% ee). El punto de fusión fue de 137 a 139°C. Rotación óptica específica $[\alpha]_D^{25} = 11,0^\circ$ (c = 0,462, cloroformo)

Ejemplo 144

(+)-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol

[1015] Se concentró una solución fraccionada conteniendo una sustancia ópticamente activa con un tiempo de retención más largo obtenida en el Ejemplo 143, y se realizó la cristalización con acetato de etilo-hexano para dar 47 mg del compuesto del título (99,9% ee). El punto de fusión fue de 138 a 143°C. Rotación óptica específica $[\alpha]_D^{25} = +11,8^\circ$ (c = 0,456, cloroformo)

[1016] Las fórmulas de las estructuras químicas de los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1-144 se muestran en las Tablas 1-8 a continuación.

[Tabla 1]

Ejemplo n.º	Fórmula estructural	Ejemplo n.º	Fórmula estructural
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

[Tabla 2]

Ejemplo N.º	Fórmula estructural	Ejemplo N.º	Fórmula estructural
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	
27		37	
28		38	

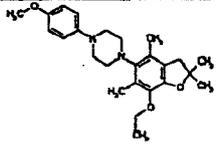
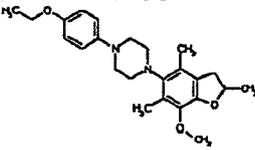
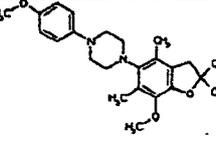
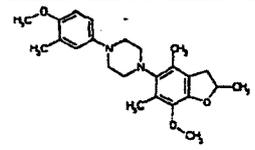
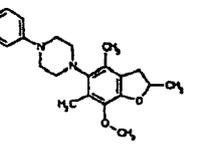
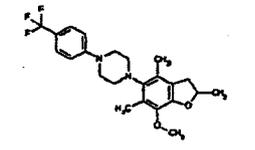
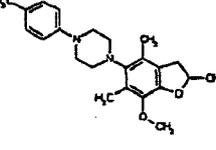
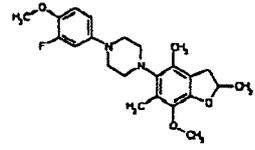
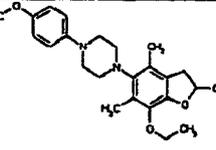
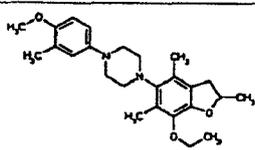
(continuación)

Ejemplo N.º	Fórmula estructural	Ejemplo N.º	Fórmula estructural
29		39	
30		40	

[Tabla 3]

Ejemplo N.º	Fórmula estructural	Ejemplo N.º	Fórmula estructural
41		51	
42		52	
43		53	
44		54	
45		55	

(continuación)

Ejemplo N.º	Fórmula estructural	Ejemplo N.º	Fórmula estructural
46		56	
47		57	
48		58	
49		59	
50		60	

[Tabla 4]

Ejemplo N.º	Fórmula estructural	Ejemplo N.º	Fórmula estructural
61		71	
62		72	
63		73	
64		74	
65		75	
66		76	
67		77	

(continuación)

Ejemplo N.º	Fórmula estructural	Ejemplo N.º	Fórmula estructural
68		78	
69		79	
70		80	

[Tabla 5]

Ejemplo N.º	Fórmula estructural	Ejemplo N.º	Fórmula estructural
81		91	
82		92	
83		93	
84		94	
85		95	

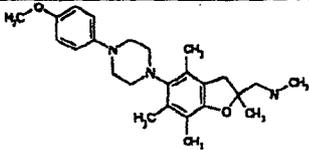
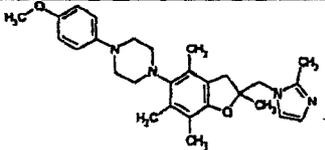
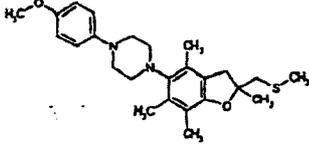
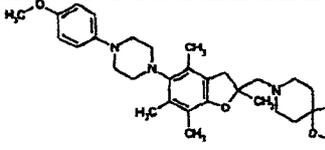
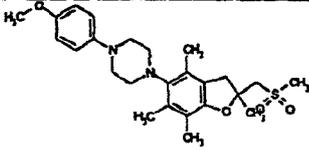
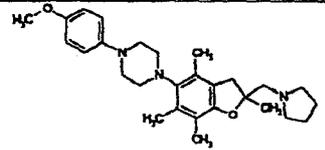
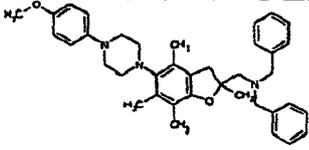
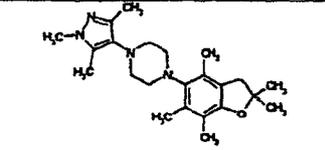
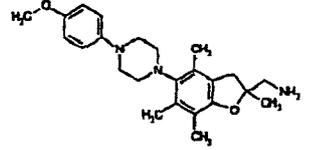
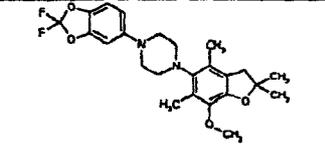
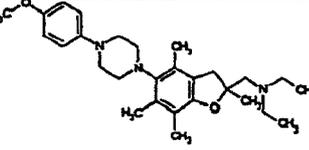
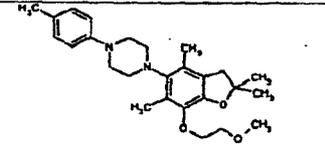
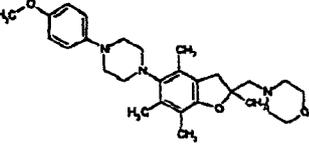
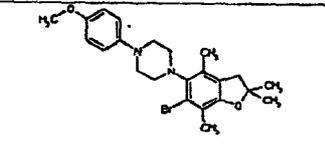
(continuación)

Ejemplo N.º	Fórmula estructural	Ejemplo N.º	Fórmula estructural
86		96	
87		97	
88		98	
89		99	
90		100	

[Tabla 6]

Ejemplo N.º	Fórmula estructural	Ejemplo N.º	Fórmula estructural
101		111	
102		112	
103		113	

(continuación)

Ejemplo N.º	Fórmula estructural	Ejemplo N.º	Fórmula estructural
104		114	
105		115	
106		116	
107		117	
108		118	
109		119	
110		120	

[Tabla 7]

Ejemplo N.º	Fórmula estructural	Ejemplo N.º	Fórmula estructural
121		131	
122		132	
123		133	
124		134	
125		135	
126		136	
127		137	
128		138	

(continuación)

Ejemplo N.º	Fórmula estructural	Ejemplo N.º	Fórmula estructural
129		139	
130		140	

[Tabla 8]

Ejemplo N.º	Fórmula estructural
141	
142	
143	
144	

Ejemplo de prueba 1

Actividad de promoción de la neogénesis neuronal en un cultivo de células gliales mixtas en ratas

5 Método de ensayo:

[1017] Se retiró el hipocampo y la corteza cerebral de una rata SD de tres días. Utilizando un kit de líquido de dispersión para células neuronales (MB-X9901, fabricado por SUMITOMO BAKELITE CO., LTD.) se preparó una suspensión de células y luego se sembró en una placa de 96 pocillos recubiertos con colágeno tipo I (4860-010, fabricado por Asahi Techno Glass Co., Ltd.) a razón de 10^5 células/pocillo. Las células se cultivaron durante cuatro días en un medio de crecimiento (D-MEM/F12 con FBS al 10% comprendiendo PS) en unas condiciones de 37°C y CO₂ al 5%.

10

- 5 [1018] Después del cultivo, el medio se intercambi6 con un medio de diferenciaci6n (D-MEM/F12 comprendiendo PS), se a6adi6 con rhIGF-1 (R&D Systems, 291-G1-250, concentraci6n final de 100 ng/ml) y el compuesto a 1 μ M, seguido de otro cultivo durante tres d6as. Las c6elulas cultivadas se fijaron con paraformaldeh6ido al 4%-PBS (fabricado por MUTO PURE CHEMICALS CO., LTD.) y se pasaron por una membrana usando 0,1% de Triton X-100
- 10 PBS, seguido de bloqueo con una soluci6n Block Ace (UK-B80, fabricado por Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.). Como anticuerpo primario se utiliz6 anticuerpo beta-tubulina espec6fico antineuronal, clase III (R&D Systems, MAB1195, clone Tuj-1) despu6s de una diluci6n 1000x. Como anticuerpo secundario se utilizaron 2 fragmentos de oveja de Ig anti-rat6n conjugado con peroxidasa de r6bano F (ab') (Amersham Biosciences, NA9310) despu6s de una diluci6n 10000x. Para el proceso de lavado, se utiliz6 el lavador de placas (BIO-TEK INSTRUMENTS ELX405).
- 15 Para una reacci6n cromog6nica, la reacci6n se llev6 a cabo durante 10 minutos usando un sistema de sustrato de peroxidasa TMB de micropocillos (Kirkegaard & Perry Laboratories, 50-76-00), a6adiendo 1M de 6cido fosf6nico para terminar la reacci6n. Utilizando el lector de placas (Labsystems Multiskan BICHROMATIC), se midi6 la absorbancia a 450 nm.
- [1019] La absorbancia para el caso en el que no se a6ade compuesto (es decir, control, rhIGF-1 solamente) fue del 100%, y la ratio del incremento de la absorbancia para la adici6n del compuesto (es decir, compuesto + rhIGF-1) en comparaci6n con el control se obtuvo como % de control. La actividad de cada compuesto para promover la diferenciaci6n neuronal medida seg6n el m6todo anterior se resume en la Tabla 9 y la Tabla 10.

[Tabla 9]

Ejemplo N.º	Ratio de incremento de absorbancia (control %)
1	407
2	432
5	488
6	>500
7	325
8	242
9	228
11	159
12	336
13	265
15	332
16	344
17	216
19	278
20	187
21	212
22	389

(continuación)

Ejemplo N.º	Ratio de incremento de absorbancia (control %)
32	>500
35	182
37	>500
38	294
40	341
41	>500

[Tabla 10]

Ejemplo N.º	Ratio de incremento de absorbancia (control %)
45	205
46	221
47	>500
48	>500
55	>500
56	>500
59	478
61	>500
62	>500
65	>500
87	256
90	>500
92	457
95	405
97	439
101	>500
102	347
108	282

(continuación)

Ejemplo N.º	Ratio de incremento de absorbancia (control %)
116	276
117	100
133	<500
137	>500
143	>500
144	>500

Ejemplo de prueba 2

Actividad de inhibición de la degradación de proteínas Akt en cultivo de células gliales mixtas de rata

Método de ensayo:

- 5 [1020] Las células gliales mixtas utilizadas en el ejemplo de ensayo 1 se sembraron en una placa de 6 pocillos recubiertos con colágeno de tipo I (fabricado por Asahi Techno Glass Co., Ltd.) a razón 4×10^6 células/pocillo. Las células se cultivaron durante cuatro días en un medio de crecimiento (D-MEM/F12 con FBS al 10% comprendiendo PS) en unas condiciones de 37°C y CO₂ al 5%. Después, el medio se intercambió con un medio sin suero (D-MEM/F12 comprendiendo PS) y las células se sometieron a inanición durante 4 horas en unas condiciones de 37°C y CO₂ al 5%.
- 10 [1021] A continuación se añadió rhIGF-1 (R&D Systems, 291-G1-250, concentración final 100 ng/ml) y el compuesto para obtener 1 µM y se hicieron reaccionar en una incubadora con un baño de agua a 37°C durante 10 minutos. El sobrenadante del cultivo se retiró por aspiración, se le añadió 150 µl de RIPA (50mM de Tris-HCl, pH 7,5, 5mM de EDTA, 100 mM de NaCl, 30 mM de NaF, 5mM de difosfato de sodio, 137 mg/l de pepstatina A, 2,5 KUI/l de aprotinina, 1 % de NP-40, 6mM de desoxicolato de sodio, 1 µM de microcistina LR, 1 µM de Z-Leu-Leu-Nva-H (aldehído), 48 µM de leupeptina, 96 µM de 4-(2-aminoetil) bencenosulfonil fluoruro-HCl, 1 mM de ortovanadato de sodio) y la reacción se terminó. Una vez terminada la reacción, el lisado celular se recuperó utilizando un raspador de células en hielo. Finalmente, el lisado celular se centrifugó durante 30 minutos a 15000 rpm y el sobrenadante se recogió como un extracto celular.
- 15 [1022] Las proteínas se recuperaron del extracto celular utilizando ácido tricloroacético y se cuantificaron según el método de Lowry. Se estableció una curva estándar con albúmina de suero bovino. Sobre la base de los valores medidos, se diluyó cada extracto celular con RIPA para prepararlo en una concentración constante (10 mg/línea). Se llevó a cabo una electroforesis SDS-PAGE reductora usando acrilamida al 10% (45 mA, 1,5 horas). Después de transferir a una membrana de PVDF (0,13 A, 1 hora), se llevó a cabo la reacción con un anticuerpo. Como anticuerpo primario, se utilizaron Akt (Cell Signaling, 9272) y ERK (Santa Cruz, SC-94) con la ratio de dilución de 1000. Como anticuerpo secundario se utilizó anticuerpo anti-conejo marcado con peroxidasa de rábano (NA9340V, fabricado por Amersham) con la ratio de dilución de 12500. Entonces, usando el reactivo ImmunoStar (291-55203, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), se llevó a cabo la detección con película de rayos X. La cuantificación de los resultados se llevó a cabo utilizando un densitómetro calibrado GS-800 (fabricado por BioRad),
- 20 [1023] La actividad inhibidora sobre la degradación de Akt se expresó como la ratio de inhibición. Específicamente, en el caso en el que no se añadió ni el compuesto ni rhIGF-1 (sin adición) es 100% y en el caso en el que sólo se añadió rhIGF-1 es 0%, y luego, con el valor medido a partir del compuesto + rhIGF-1, se obtuvo la ratio de inhibición.
- 25 **Ratio de inhibición (%) = [(compuesto +rhIGF-1)-(rhIGF-1) ÷ (sin adición)-(rhIGF-1) x 100**
- 30 [1024] En la Tabla 11 se indica la actividad inhibidora de cada compuesto sobre la degradación de la proteína Akt, que se había medido por el método descrito anteriormente.

[Tabla 11]

Ejemplo N.º	Inhibición de la degradación de Akt (%)
1	73,3
17	73,3
20	73,9
21	121,3
22	73,9
47	55,2
65	121,0

[1025] De los resultados anteriores se descubrió que el Compuesto (I) de la presente invención tiene una actividad de promoción de la neurogénesis y una actividad de inhibición de la degradación de la proteína Akt, que indica la actividad de mejora de la señal de IGF-1.

5 Ejemplo de prueba 3

Mejora de la función cognitiva en la prueba de reconocimiento de objetos nuevos

Métodos experimentales:

10 [1026] Se utilizaron ratones transgénicos Tg2576 hembras y compañeros de camada de tipo salvaje de 8-9 meses de edad. Todos los animales fueron alojados en una habitación que se mantenía a $24 \pm 61^\circ\text{C}$ con un ciclo de 12 h de luz/oscuridad. Las luces se encendían a las 7:00 y se proporcionó piensos alimenticios (Oriental Yeast Co. Tokio, Japón) y agua corriente *ad libitum*.

15 [1027] Se dividieron los ratones Tg2576 en grupos, tratados y no tratados, de tal manera que ni el peso corporal ni el nivel de glucosa en la sangre fueran significativamente diferentes entre los grupos ($n = 11-15$). Se administraron los compuestos (10 mg/kg/día) o vehículo (metilcelulosa al 0,5%, Wako Pure Chemical Industries Limited, Osaka, Japón) a los ratones por vía oral una vez al día durante 3 semanas. Después de las alimentaciones por sonda se realizó la prueba de reconocimiento de objetos nuevos. El procedimiento de prueba consistió en tres sesiones: adaptación, entrenamiento y retención. En las sesiones de entrenamiento y retención, no se informó al observador ni el nombre del grupo ni el número de animales (método ciego). Se adaptaron 4-5 ratones a la caja (30x30x30 altura, cm), con 30 minutos de exploración en ausencia de objetos (sesión de adaptación). Durante la sesión de
20 entrenamiento, se colocaron dos objetos en la esquina trasera de la caja. A continuación, se colocó un ratón en otra esquina de la caja y el tiempo total dedicado a explorar los dos objetos se registró durante 5 minutos. Durante las sesiones de retención, los animales fueron colocados de nuevo en la misma caja 24 horas después de la sesión de entrenamiento, en la que uno de los objetos familiares utilizados durante el entrenamiento fue sustituido por un objeto nuevo. Se dejó a los animales que exploraran libremente durante 5 minutos y se registró el tiempo dedicado a la exploración de cada objeto. Durante los experimentos, se utilizaron los objetos de una manera compensada en
25 cuanto a su capacidad de producir un efecto en el entorno, su complejidad física y su neutralidad emocional. Se utilizó un índice de preferencia (PI), una ratio de la cantidad de tiempo dedicado a explorar el objeto novedoso con respecto al tiempo total dedicado a explorar ambos objetos para medir la función cognitiva. Además, se calculó la ratio de recuperación según la fórmula:

30 **[Ratio de recuperación] = $\frac{[[\text{PI de los ratones Tg2576 tratados por cada compuesto}]-[\text{PI de los ratones Tg2576 tratados con vehículo}]]}{[[\text{PI de los ratones de tipo salvaje}]-[\text{PI de los ratones Tg 2576 tratados con vehículo}]]} \times 100\%$**

35 [1028] En el cálculo se excluyeron los animales que no exploraron ambos objetos en las sesiones de entrenamiento o de retención. En la Tabla 12 se muestran los resultados.

[Tabla 12]

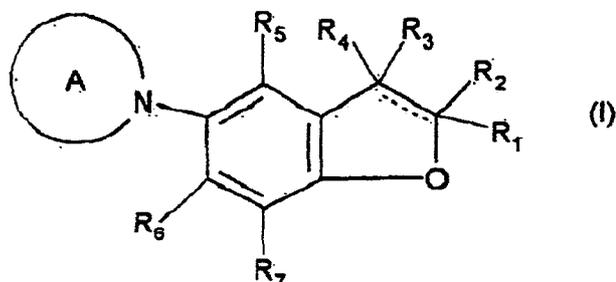
Caso	Índice de preferencia (recuperación %)
17	70,9
22	76,9
47	82,2

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

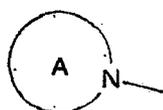
5 [1029] El compuesto de la presente invención, sus sales o profármacos tienen una excelente actividad de promoción de la neogénesis de las células neuronales, baja fototoxicidad y alta transición al sistema nervioso central. Como tales, son útiles como agente para controlar la señal IGF-1, como agente para activar la proteína quinasa B y como agente para la profilaxis y tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, etc.).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la siguiente Fórmula (I):

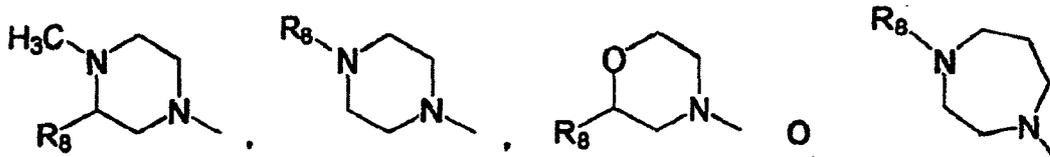


en el que la fórmula estructural parcial:



5

de la fórmula (I) es una de las siguientes fórmulas:



donde:

R₈ es:

10 (1) ariilo C₆₋₁₄ que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno; (ii) alcoxi C₁₋₆ que puede sustituirse con un átomo de halógeno; (iii) alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, hidroxilo, amino y di(alquilo C₁₋₆)amino; (iv) alquiltio C₁₋₆; (v) alquilsulfonilo C₁₋₆; (vi) ciano; (vii) carbamoilo; (viii) alquilsulfino C₁₋₆ y (ix) alquilcarbonilo C₁₋₆; o

15 (2) un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 elementos que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, aparte de un átomo de carbono y que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y fenilo que puede sustituirse con alcoxi C₁₋₆;

.....

es un solo enlace;

20 R₁ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un hidroxilo;

R₂ es:

(1) un átomo de hidrógeno; o

25 (2) alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de un hidroxilo, amino, di(alquilo C₁₋₆) amino, (alquilo C₁₋₆)(bencil)amino, mono(alquilo C₁₋₆)amino, di-benzilamino, alquilo C₁₋₆-carbonilamino, formiloxi, alquilsulfoniloxi C₁₋₆, ciano, carboxi, mono(alquilo C₁₋₆)carbamoilo, alcoxi C₁₋₆ que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de alcoxi C₁₋₆ y fenilo, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, morfolina, 1,1-dioxidotiormorfolina, pirazolil, imidazolil sustituido con alquilo C₁₋₆, pirrolidinilo, piperidinilo sustituido con oxo o hidroxilo y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]deca-8-il; o

30 R₁ y R₂ forman un anillo ciclopentano o un anillo tetrahidropirano junto con un átomo de carbono adyacente;

R₃ es un átomo de hidrógeno;

R₄ es un átomo de hidrógeno;

R₅ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo sustituido con di(alquilo C₁₋₆)amino, o furilo;

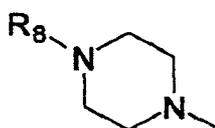
R₆ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo sustituido con alquilo C₁₋₆, piridilo o un átomo de halógeno, y

5 R₇ es un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ que puede sustituirse con alcoxi C₁₋₆, o alquilcarbonilo C₁₋₆.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la siguiente fórmula:



10 donde:

R₈ es un fenilo que puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(1) un átomo de halógeno;

(2) alcoxi C₁₋₆ que puede sustituirse con un átomo de halógeno;

(3) alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, y

15 di(alquilo C₁₋₆)amino;

(4) alquiltio C₁₋₆;

(5) alquilsulfonilo C₁₋₆;

(6) ciano;

(7) carbamoilo;

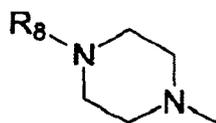
20 (8) alquilsulfonilo C₁₋₆; y

(9) alquilcarbonilo C₁₋₆;

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que la fórmula estructural parcial:



de la Fórmula (I) es la siguiente fórmula:



25

donde:

R₈ es un fenilo que se sustituye con 1 a 3 alcoxi C₁₋₆.

- - - - -
es un solo enlace;

30 R₁ es alquilo C₁₋₆;

R₂ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse con un hidroxilo;

R₃ y R₄ son un átomo de hidrógeno;

R₅ es alquilo C₁₋₆;

R₆ es alquilo C₁₋₆; y

35 R₇ es alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

4. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de

1-(4-Metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperacina o una sal de esta;
 1-(4-Metoxifenil)-4-[(2R)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperacina o una sal de esta;
 1-(4-Metoxifenil)-4-[(2S)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperacina o una sal de esta;
 5 1-(4-Metoxifenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina o una sal de esta;
 1-(4-Etoxifenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina o una sal de esta;
 (-)-{5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol o una sal de esta y
 (+)-{5-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol o una sal de esta.

10 5. Compuesto según la reivindicación 1 de 1-(4-metoxifenil)-4-(2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina o una sal de esta.

6. Compuesto según la reivindicación 1 de 1-(4-metoxifenil)-4-[(2R)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina o una sal de esta.

7. Compuesto según la reivindicación 1 de 1-(4-metoxifenil)-4-[(2S)-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]piperazina o una sal de esta.

15 8. Compuesto según la reivindicación 1 de 1-(4-metoxifenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina o una sal de esta.

9. Compuesto según la reivindicación 1 de 1-(4-etoxifenil)-4-(7-metoxi-2,2,4,6-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperazina o una sal de esta.

20 10. Compuesto según la reivindicación 1 de (-)-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol o una sal de esta.

11. Compuesto según la reivindicación 1 de (+)-{5-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]-2,4,6,7-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}metanol o una sal de esta.

12. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

25 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12 para usar en la profilaxis o el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.

14. Composición farmacéutica según la reivindicación 12 para usar en la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

15. Uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para las enfermedades del sistema nervioso central.

30 16. Uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para la enfermedad de Alzheimer.