

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 410**

51 Int. Cl.:

C07D 263/52 (2006.01)

C07D 277/60 (2006.01)

C07D 277/62 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2007 E 07767453 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2029561**

54 Título: **Compuesto tricíclico y su uso farmacéutico**

30 Prioridad:

19.06.2006 JP 2006168518

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

25.11.2014

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:

**UCHIKAWA, OSAMU;
KOIKE, TATSUKI;
HOASHI, YASUTAKA y
TAKAI, TAKAFUMI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 523 410 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

Compuesto tricíclico y su uso farmacéutico

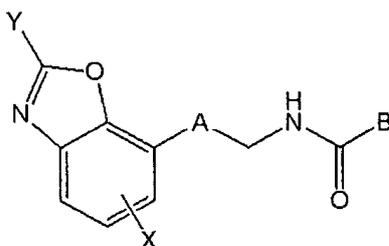
Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto tricíclico que tienen afinidad superior hacia el receptor de melatonina y es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad relacionada con la acción de la melatonina.

Antecedentes de la invención

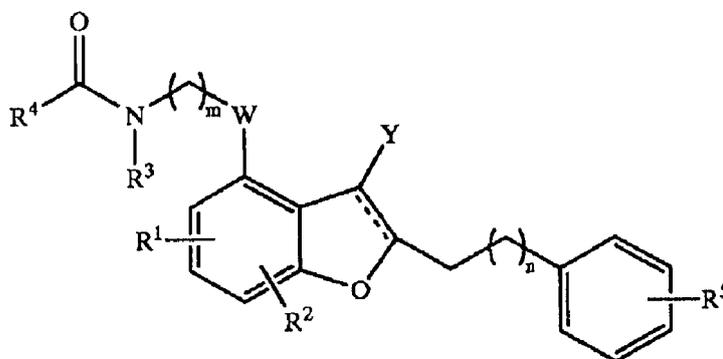
10 La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina), que es una hormona sintetizada y segregada principalmente en la glándula pineal, se incrementa en entornos de luz. La melatonina actúa de manera supresora en las células pigmentarias y en las gónadas femeninas, y actúa como un factor sincrónico de reloj biológico mientras forma parte de la transmitancia del código fotoperiódico. Por lo tanto, se espera que la melatonina sea utilizable para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de melatonina, tal como trastornos reproductivos y endocrinos, trastornos del ritmo sueño-vigilia, síndrome de desajuste horario, diversos trastornos relacionados con la edad. Se ha aclarado que la cantidad de producción de melatonina disminuye con el envejecimiento y hay un informe que documenta que la retención de la cantidad de producción de melatonina podría prevenir el envejecimiento propiamente dicho [Ann. N. Y. Acad. Sci., Vol. 719, pág. 456-460, (1994)]. No obstante, la melatonina es fácilmente metabolizada por enzimas metabólicas *in vivo* [Clinical Examinations, Vol. 38, Núm. 11, pág. 282-284 (1994)]. Por lo tanto, la melatonina no es completamente adecuada como fármaco.

El documento US2003/0216456 describe un compuesto representado por la fórmula:



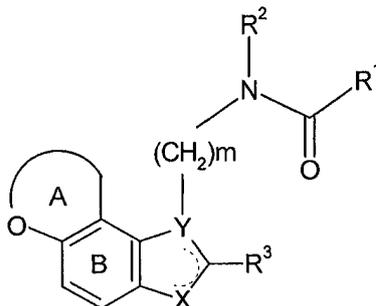
20 en la que A es alquileo C₁₋₄ o ciclopropilo 1,2 disustituido; B es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆ o alquilamino C₁₋₄; X es hidrógeno, halógeno, alqueno C₂₋₄, alquilo C₁₋₆, furilo o fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₆ o haloalquilo; y Y es hidrógeno, fenilo o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con fenilo, que tiene una afinidad hacia el receptor de melatonina y es útil como agente terapéutico para trastornos relacionados con el ritmo circadiano. Asimismo, un compuesto similar al compuesto anteriormente mencionado se describe también en Bioorg. Med. Chem. Lett. Vol. 14, pág. 1197-1200 (2004) y Bioorg. Med. Chem. Lett. Vol. 14, pág. 3799-3802 (2004).

La patente de Estados Unidos núm. 6.569.894 describe un compuesto de la fórmula:



30 en donde la línea punteada representa un solo enlace o un doble enlace; R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno; R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; R⁴ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilalquilo C₁₋₂ o alquilamino C₁₋₄; R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄; Y es hidrógeno o halógeno; W es un grupo etileno o ciclopropilo 1,2 disustituido; m es 1 o 2; y n es 1 a 9, que tiene una afinidad hacia el receptor de melatonina y es útil como agente terapéutico para trastornos relacionados con el ritmo circadiano.

La patente de Estados Unidos núm. 6.034.239 describe un compuesto representado por la fórmula:



5 en la que R¹ representa un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido; R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; X representa CHR⁴, NR⁴, O o S en donde R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido; Y representa C, CH o N, siempre que cuando X sea CH₂, Y sea C o CH; — representa un enlace sencillo o un doble enlace; el anillo A representa un anillo heterocíclico que contiene oxígeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido; el anillo B representa un anillo benceno opcionalmente sustituido; y m representa un entero de 1 a 4, o su sal, que tiene una afinidad hacia el receptor de melatonina y es útil como agente terapéutico para trastornos del sueño.

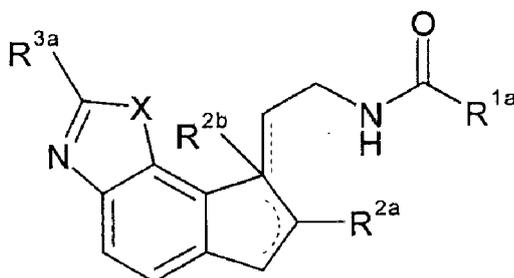
Descripción de la invención

15 Se espera que los agonistas de melatonina que tienen distintas estructuras de aquella de la melatonina, y que tienen afinidad superior hacia el receptor de melatonina, movilidad intracerebral superior y estabilidad metabólica superior sean más eficaces para el tratamiento de trastornos del sueño que la melatonina. Si bien los compuestos anteriormente mencionados se han descrito como agonistas de melatonina, se desea el desarrollo de un nuevo compuesto, distinto de los compuestos conocidos anteriormente mencionados en la estructura química, que tenga actividad agonista superior para el receptor de melatonina y sea útil como producto farmacéutico.

20 Los presentes inventores han realizado varios estudios y triunfaron en primer lugar en la producción de un nuevo compuesto representado por la siguiente fórmula (con frecuencia denominada en este documento como el compuesto (I)) y su sal. También han descubierto que el compuesto y su sal inesperadamente tienen propiedades superiores como agonistas de melatonina y son útiles como agentes farmacéuticos y, en base a estos hallazgos, se completó la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

25 [1] Un compuesto representado por la fórmula:



en la que

R^{1a} es (a) alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆-carboniloxi, hidroxilo y un átomo de halógeno, (b) cicloalquilo C₃₋₆, (c) fenilo o (d) mono- o di-alquilo C₁₋₆ amino;

30 R^{2a} es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^{2b} es un átomo de hidrógeno o hidroxilo;

R^{3a} es (a) un átomo de hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre fenilo, hidroxilo, un átomo de halógeno,

alquil C₁₋₆-carbonilo, aralquiloxi C₇₋₁₃ y piridilo, (c) cicloalquilo C₃₋₆, (d) fenilo, (e) alcoxi C₁₋₆, (f) mercapto, (g) alquiltio C₁₋₆ o (h) mono- o di-alquil C₁₋₆ amino;

X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y

..... indica un enlace sencillo o un doble enlace,

- 5 o su sal;
- [2] el compuesto de [1] anteriormente mencionado, seleccionado entre
- N-[2-(2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etil]acetamida,
- N-[2-(2-metil-6H-indeno[5,4-d] [1,3] oxazol-8-il)etil]acetamida,
- N-[2-(2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d] [1,3]oxazol-8-ilideno)etil]propionamida,
- 10 N-{2-[2-(4-fenilbutil)-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno]etil}acetamida,
- N-[2-(2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-ilideno)etil]acetamida,
- N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,
- (R)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,
- (S)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,
- 15 N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]propionamida,
- (R)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]propionamida,
- (S)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]propionamida,
- N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-il)etil]acetamida,
- (R)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-il)etil]acetamida,
- 20 (S)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-il)etil]acetamida,
- N-[2-(2-etil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,
- (R)-N-[2-(2-etil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,
- (S)-N-[2-(2-etil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,
- N-[2-(2-metoxi-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,
- 25 (R)-N-[2-(2-metoxi-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida, y
- (S)-N-[2-(2-metoxi-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida, o su sal;
- [3] el compuesto de [1] anteriormente mencionado, que es (S)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida, o su sal;
- [4] el compuesto de [1] anteriormente mencionado, que es (S)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]propionamida, o su sal;
- 30 [5] el compuesto de [1] anteriormente mencionado, que es N-[2-(2- metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-il)etil]acetamida, o su sal;
- [6] el compuesto de [1] anteriormente mencionado, que es (S)-N-[2- (2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-il)etil]acetamida, o su sal;
- 35 [7] el compuesto de [1] anteriormente mencionado, que es N-[2-(2- metoxi-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida, o su sal;
- [8] una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de [1] a [7] anteriormente mencionados y un vehículo farmacológicamente aceptable;
- 40 [9] la composición farmacéutica de [8] anteriormente mencionado, que es un agente que se usará en la profilaxis o en el tratamiento del trastorno del sueño;

[10] la composición farmacéutica de [8] anteriormente mencionado, que es un agente que se usará para la profilaxis o el tratamiento de depresión, ansiedad o trastorno bipolar;

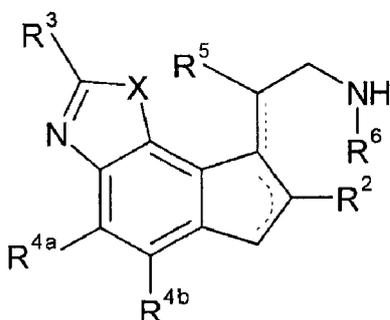
[11] un compuesto según cualquiera de [1] a [7] anteriormente mencionados, para uso en la profilaxis o el tratamiento del trastorno del sueño;

5 [12] uso de un compuesto según cualquiera de [1] a [7] anteriormente mencionados, en la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento del trastorno del sueño;

[13] un compuesto según cualquiera de [1] a [7] anteriormente mencionados, para uso en la profilaxis o el tratamiento de depresión, ansiedad o trastorno bipolar;

10 [14] uso de un compuesto según cualquiera de [1] a [7] anteriormente mencionados, en la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de depresión, ansiedad o trastorno bipolar;

[15] un compuesto representado por la fórmula:



en la que

R² es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

15 R³ es (a) un átomo de hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre fenilo, hidroxilo, un átomo de halógeno, alquil C₁₋₆-carbonilo, aralquilo C₇₋₁₃ y piridilo, (c) cicloalquilo C₃₋₆, (d) fenilo, (e) alcoxi C₁₋₆, (f) mercapto, (g) alquiltio C₁₋₆ o (h) mono- o di-alquil C₁₋₆ amino;

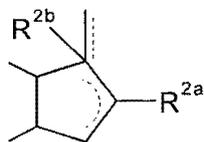
R^{4a}, R^{4b}, R⁵ y R⁶ son cada uno un átomo de hidrógeno;

X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y

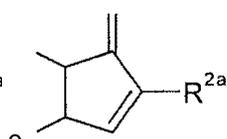
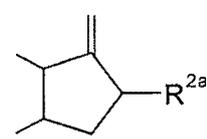
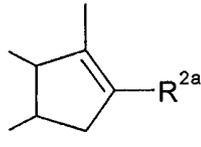
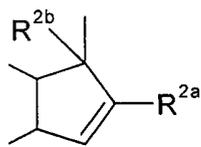
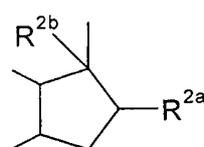
20 indica un enlace sencillo o un doble enlace,

o su sal.

En la fórmula anteriormente mencionada, el anillo representado por



significa



25

Dado que el compuesto (I) de la presente invención demuestra afinidad superior hacia los receptores de melatonina, farmacocinética superior (p. ej., estabilidad metabólica), puede proporcionarse un agente clínicamente útil para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la acción de melatonina en el cuerpo vivo.

5 Como que el "átomo de halógeno" que se utiliza en la presente memoria se pueden mencionar flúor, cloro, bromo o yodo.

El "alquilo C₁₋₆" puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.

El "cicloalquilo C₁₋₆" puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Como el "aralquilo C₇₋₁₃" utilizado en la presente memoria, se pueden mencionar, por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi.

10 Como el "cicloalquilo C₃₋₆" utilizado en la presente memoria se pueden mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

Los ejemplos específicos preferidos del compuesto (I) incluyen

N-[2-(2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etil]acetamida,

N-[2-(2-metil-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,

N-[2-(2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etil]propionamida,

15 N-[2-(2-(4-fenilbutil)-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etil]acetamida,

N-[2-(2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-ilideno)etil]acetamida,

N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,

(R)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,

(S)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,

20 N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]propionamida,

(R)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]propionamida,

(S)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]propionamida,

N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-il)etil]acetamida,

(R)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-il)etil]acetamida,

25 (S)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-il)etil]acetamida,

N-[2-(2-etil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,

(R)-N-[2-(2-etil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,

(S)-N-[2-(2-etil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,

N-[2-(2-metoxi-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,

30 (R)-N-[2-(2-metoxi-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,

(S)-N-[2-(2-metoxi-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida o su sal.

Como una sal del compuesto (I) se usa, por ejemplo, una sal farmacológicamente aceptable. Por ejemplo, se puede mencionar una sal con base inorgánica, una sal con base orgánica, una sal con ácido inorgánico, una sal con ácido orgánico, una sal con aminoácido básico o ácido. Los ejemplos preferidos de sales con base inorgánica incluyen sal de metal alcalino tal como sal de sodio, sal de potasio, sal de metal alcalino-térreo tal como sal de calcio, sal de magnesio y sal de aluminio, sal de amonio. Los ejemplos preferidos de sales con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina. Los ejemplos preferidos de sales con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico. Los ejemplos preferidos de sales con 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. Los ejemplos preferidos de sales con aminoácido incluyen sales con arginina, lisina, ornitina, y los ejemplos preferidos de sales con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico. De éstas, se prefiere una sal farmacéuticamente aceptable. Los

ejemplos de éstas, cuando el compuesto (I) tiene un grupo funcional básico, incluyen sales con ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y sales con ácido orgánico tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico. Sus ejemplos cuando el compuesto (I) tiene un grupo funcional ácido incluyen sales de metal alcalino tales como sal de sodio, sal de potasio, sales de metales alcalino-térreos tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de amonio.

5

Los métodos de producción del compuesto (I) de la presente invención se describen a continuación, mientras que los siguientes esquemas corresponden a los compuestos definidos en las reivindicaciones, es decir, donde R^{1a} , R^{2a} , R^{2b} y R^{3a} son como se define en la reivindicación 1 y R^{4a} , R^{4b} , R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno.

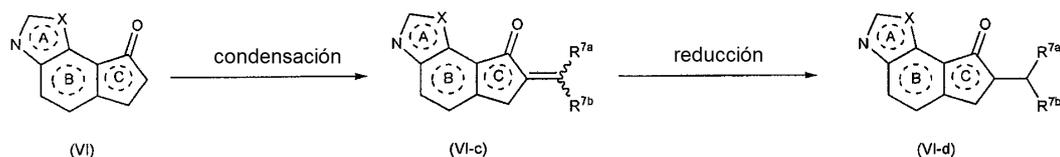
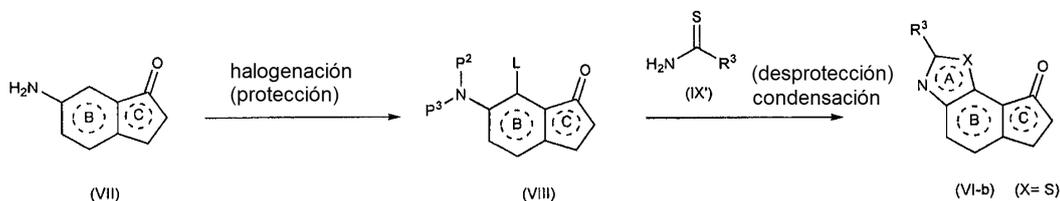
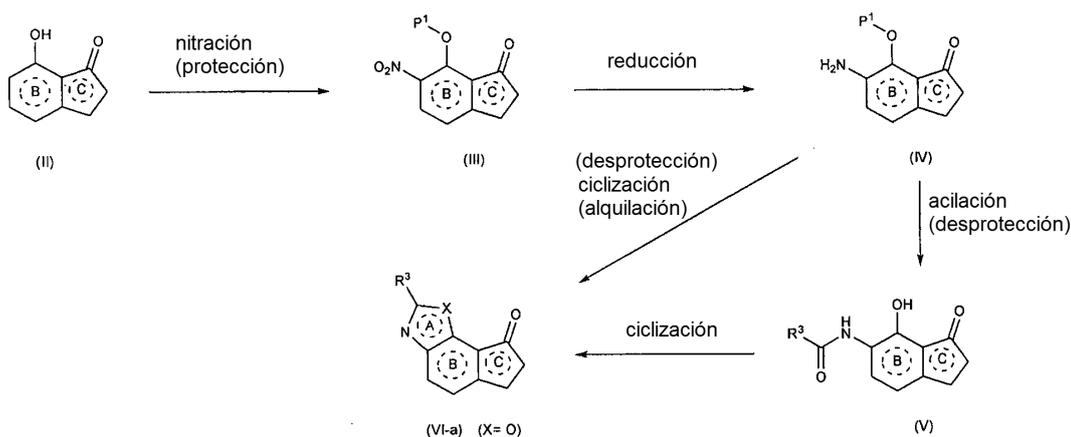
10 El compuesto (I) de la presente invención se puede obtener, por ejemplo, por el método que se indica mediante el siguiente esquema de reacción o un método análogo a éste.

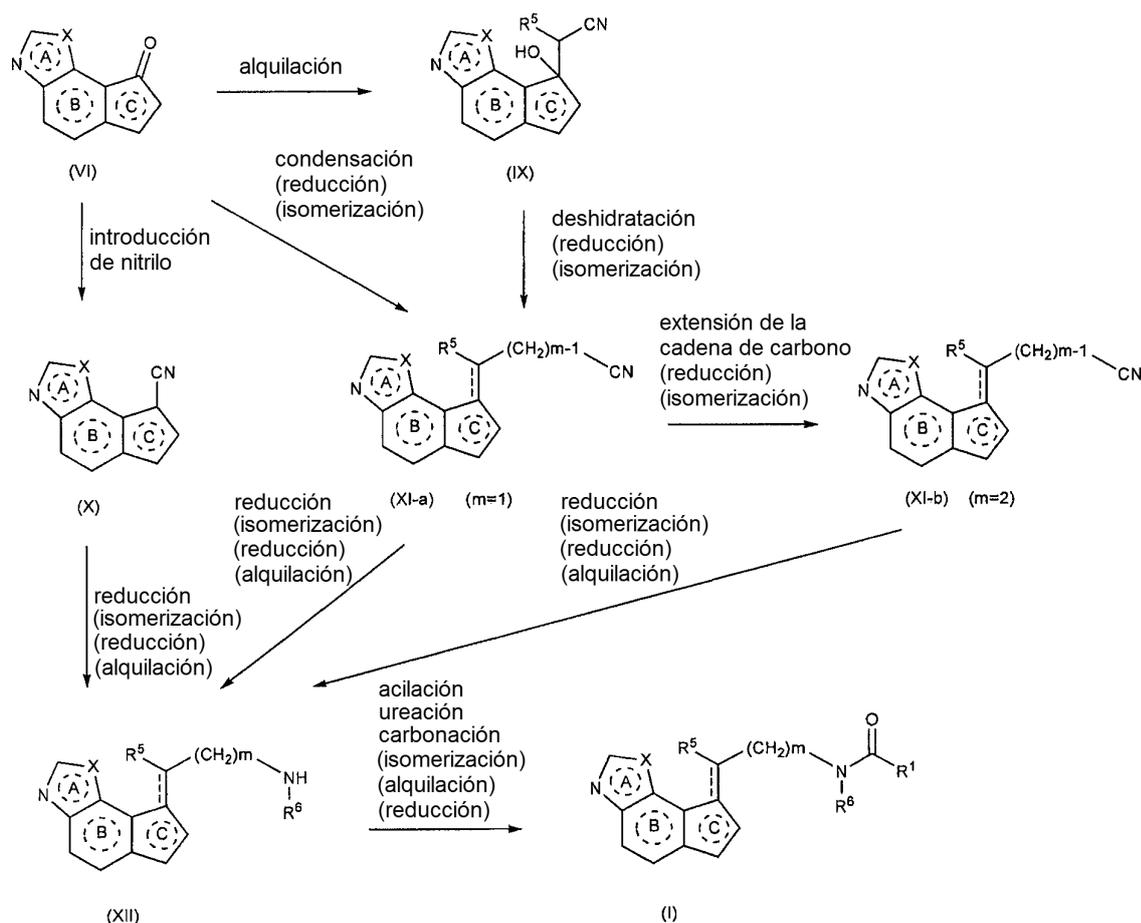
Los compuestos (II) - (XXX) en los esquemas incluyen sus sales. Como la sal, por ejemplo, se usa una similar a la sal del compuesto (I).

15 El compuesto obtenido en cada etapa puede usarse directamente como una mezcla de reacción o un producto bruto para la siguiente reacción. Se puede aislar a partir de una mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional, y se puede purificar fácilmente por un método de separación tal como recristalización, destilación, cromatografía.

A continuación se exponen esquemas de reacción en donde cada símbolo del compuesto es como se definió anteriormente.

20 (Reacción 1)





El compuesto (II) se puede producir por un método conocido por sí mismo, por ejemplo, los métodos descritos en J. Am. Chem. Soc., Vol. 71, p. 3523 (1949), J. Chem. Res. Miniprint, Vol. 11, p. 2544 (1995), o un método análogo a éstos.

- 5 El compuesto (VII) se puede producir por un método conocido por sí mismo, por ejemplo, los métodos descritos en J. Chem. Soc., Vol. 123, p. 1469 (1923), J. Med. Chem., Vol. 46, p. 399 (2003), o un método análogo a éstos.

El compuesto (IX') puede obtenerse fácilmente a partir de compuestos comerciales, o puede también producirse por un método conocido por sí mismo, o un método análogo a éste.

- 10 Cuando un compuesto en los esquemas está disponible comercialmente, el producto comercialmente disponible puede utilizarse directamente.

El compuesto (III) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (II) con un reactivo de nitración. Como el reactivo de nitración se pueden mencionar, por ejemplo, sales de nitrato de metal como nitrato de sodio, nitrato de potasio, nitrato de acetilo, pentóxido de dinitrógeno, sal de nitronio, ácido nítrico, ácido mixto (mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico), y sus mezclas. El reactivo de nitración se usa en una cantidad de aproximadamente 0,8 - 20 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 2,0 mol, en relación con 1 mol del compuesto (II). Cuando se van a usar ácido nítrico, ácido mixto como los reactivos de nitración, también se pueden usar en exceso como disolventes de reacción. Esta reacción ventajosamente se lleva a cabo usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente mientras que la reacción proceda, por ejemplo, se prefieren los disolventes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromático (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo), sulfóxidos (p. ej., sulfóxido de dimetilo), anhídridos de ácido (p. ej., anhídrido acético)/ácidos orgánicos (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico), ácidos inorgánicos (p. ej., ácido sulfúrico), o un disolvente mixto de éstos. El tiempo de reacción es en general 10 min - 24 h, preferiblemente 30 min - 12 h. La temperatura de reacción es en general -20°C - 150°C, preferiblemente 0°C - 80°C.

El hidroxilo del compuesto (III) puede ser protegido por un grupo protector cuando se desee. Como el grupo protector, un grupo representado por P¹ [en donde P¹ es i) un átomo de hidrógeno, ii) alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente(s) (p. ej., metilo, etilo), aralquilo C₇₋₁₀ (p. ej., bencilo, p-metoxibencilo), iii) alquil C₁₋₆-carbonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) (p. ej., acetilo, propionilo), benzóilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc)), aliloxicarbonilo (Aloe), fenoxicarbonilo, fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), aralquil C₇₋₁₀-carbonilo (p. ej., bencilcarbonilo), aralquilo C₇₋₁₀-carbonilo (p. ej., benciloxicarbonilo (Z)), o iv) alquil C₁₋₆-sililo que opcionalmente tiene sustituyente(s) (p. ej., trietilsililo, terc-butildimetilsililo). Como estos sustituyentes, se pueden mencionar 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre fenilo, un átomo de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo, yodo), alquil C₁₋₆-carbonilo (p. ej., se pueden mencionar metilcarbonilo, etilcarbonilo, butilcarbonilo), nitro]. El grupo protector puede introducirse por un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en Wiley-Interscience, 1999 "Protective Groups in Organic Synthesis, 3^{era} Ed." (por Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts).

El compuesto (IV) puede producirse sometiendo el compuesto (III) a una reacción de reducción. La reacción de reducción en general se lleva a cabo de acuerdo con un método convencional que usa un agente reductor. Como el agente reductor se pueden mencionar, por ejemplo, hidruros de metal tales como hidruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de tributilestano, compuesto de complejos de hidruro de metal tales como cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, hidruro de aluminio y litio, complejos de borano tales como complejo de borano y tetrahidrofurano, complejo de dimetilsulfuro y borano, alquilboranos tales como hexilborano, disiamilborano, diborano, metales tales como zinc, aluminio, estaño, hierro, metal alcalino (p. ej., sodio, litio, etc.)/amoníaco líquido (reducción Birch). La cantidad de agente reductor que se utilizará se determina apropiadamente de acuerdo con la clase de agente reductor. Por ejemplo, la cantidad de hidruro de metal, el complejo de hidruro de metal, el complejo de borano, el alquilborano o el diborano que se va a utilizar es aproximadamente 0,25 - 10 mol, preferiblemente aproximadamente 0,5 - 5 mol, por 1 mol del compuesto (III) y la cantidad de los metales (incluidos el metal alcalino que se va a utilizar en reducción Birch) es aproximadamente 1,0 - 20 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 5,0 mol, por 1 mol del compuesto (III). Esta reacción ventajosamente se realiza usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no está particularmente limitado mientras que la reacción proceda, se prefieren por ejemplo, los disolventes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), ácidos orgánicos (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico), agua o un disolvente mixto de éstos. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y del disolvente utilizados, en general es 10 min - 100 h, preferiblemente 30 min - 50 h. La temperatura de reacción es en general -20°C - 100°C, preferiblemente 0°C - 80°C.

La reacción de reducción del compuesto (III) se puede llevar a cabo por reacción de hidrogenación. En el caso de una reacción de hidrogenación, se utiliza por ejemplo, un catalizador tal como paladio carbono, óxido de platino (IV), níquel Raney, cobalto Raney etc. La cantidad del catalizador que se ha de utilizar es aproximadamente 1,0 - 2000% en peso, preferiblemente aproximadamente 10 - 300% en peso, en relación con el compuesto (III). También se pueden emplear diversas fuentes de hidrógeno en lugar de hidrógeno gaseoso. Como la "fuente de hidrógeno", se usan ácido fórmico, formiato de amonio, formiato de trietilamonio, fosfinato de sodio, hidrazina. La cantidad de la fuente de hidrógeno que se ha de utilizar es aproximadamente 1,0 - 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 5,0 mol, por 1 mol del compuesto (III). Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte a la reacción. Por ejemplo, se prefieren los disolventes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, difeniléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), ácidos orgánicos (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico), éteres (p. ej., acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo), agua o un disolvente mixto de éstos. El tiempo de reacción es en general 10 min - 24 h, preferiblemente 30 min - 12 h.

La temperatura de reacción es en general -20°C - 150°C, preferiblemente 0°C - 80°C. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo de la clase y la cantidad del agente reductor y la actividad y la cantidad del catalizador que se han de utilizar, es en general 30 min - 100 h, preferiblemente 1 h - 50 h. La temperatura de reacción es en general -20°C - 120°C, preferiblemente 0°C - 80°C. Cuando se usa hidrógeno gaseoso, la presión de hidrógeno es en general 1 - 100 atm.

El compuesto (VI-a) en donde X es un átomo de oxígeno puede producirse haciendo reaccionar (IV) con un ácido carboxílico, su sal o su derivado reactivo, para dar el compuesto (V), luego sometiendo el compuesto (V) a reacción de ciclización conocida por sí misma. Como el ácido carboxílico, por ejemplo, se puede mencionar un compuesto representado por la fórmula R³-COOH, en donde R³ es como se definió anteriormente. Como el derivado reactivo del ácido carboxílico se pueden mencionar, por ejemplo, haluros de ácido tales como cloruro de ácido, bromuro de ácido, amidas de ácido con pirazol, imidazol, benzotriazol, anhídridos de ácido tales como anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butírico, azidas de ácido, ésteres activos tales como éster de ácido dietoxifosfórico, éster de ácido difenoxifosfórico, éster de p-nitrofenilo, éster de 2,4-dinitrofenilo, éster de cianometilo, éster de

pentaclorofenilo, éster con N-hidroxisuccinimida, éster con N-hidroxi-ftalimida, éster con 1-hidroxibenzotriazol, éster con 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol, éster con 1-hidroxi-1H-2-piridona, tioésteres activos tales como 2-piridil tioéster, 2-benzotiazolil tioéster, etc.

5 En lugar de usar el derivado reactivo, el ácido carboxílico o su sal puede hacerse reaccionar directamente con el compuesto (IV) en presencia de un agente de condensación adecuado. Como el agente de condensación, se pueden mencionar, por ejemplo, carbodiimidas N,N'-disustituidas tales como hidrocloreto de N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), azolidas tales como N,N'-carbonildiimidazol, agentes deshidratantes tales como N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, oxiclouro de fósforo, alcoxiacetileno, sales de 2-halogenopiridinio tales como yoduro de 2-clorometilpiridinio, yoduro de 2-fluoro-1-metilpiridinio, etc. Cuando se usan estos agentes de condensación, se considera que la reacción procede mediante un derivado reactivo de ácido carboxílico. El ácido carboxílico o su derivado reactivo en general se utiliza en una cantidad de aproximadamente 1,0 – 5,0 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 – 2,0 mol, por 1 mol del compuesto (IV). Esta reacción ventajosamente se lleva a cabo usando un disolvente inerte a la reacción.

15 Si bien el disolvente no se limita particularmente mientras que la reacción proceda, se prefieren disolventes tales como éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), aminas aromáticas (p. ej., piridina, lutidina), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo), sulfóxidos (p. ej., sulfóxido de dimetilo) o su disolvente mixto. Cuando se libera una sustancia ácida debido a la reacción, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente desacidificante para eliminar la sustancia del sistema de reacción. Como el agente desacidificante se pueden usar, por ejemplo, carbonatos tales como carbonato sódico, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato sódico, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc.. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el disolvente que se utilicen, es en general 10 min - 24 h, preferiblemente 30 min - 4 h. La temperatura de reacción es en general 0°C - 100°C, preferiblemente 0°C - 70°C.

30 Como la reacción de ciclización del compuesto (V) se usa, por ejemplo, un método que usa calentamiento, un método que usa una sustancia ácida, un método análogo a éste. Asimismo, el compuesto (VI-a) puede producirse directamente a partir del compuesto (IV) mediante la etapa de acilación anteriormente mencionada. La ciclización por calentamiento se lleva a cabo ventajosamente sin disolvente o usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente a que la reacción proceda, se prefieren por ejemplo, los disolventes tales como los hidrocarburos de alto punto de ebullición tales como 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, los éteres de alto punto de ebullición tales como difeniléter, dietilenglicol dimetiléter, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno etc., o su disolvente mixto. El tiempo de reacción es en general 10 min - 100 h, preferiblemente 1 h - 10 h. La temperatura de reacción es en general 100°C - 300°C, preferiblemente 100°C - 200°C.

Para la reacción de ciclización que usa una sustancia ácida, se usa por ejemplo, una sustancia ácida tal como oxiclouro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido polifosfórico, ácido p-toluenosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio.

40 La sustancia ácida se usa en una cantidad de aproximadamente 0,05 - 100 mol, preferiblemente aproximadamente 0,1 - 10 mol, por 1 mol del compuesto (V). Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente sin disolvente o usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente mientras que la reacción proceda, se prefieren por ejemplo, disolventes tales como éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), sulfóxidos (p. ej., sulfóxido de dimetilo), o sus disolventes mixtos. El tiempo de reacción es en general 10 min - 100 h, preferiblemente 30 min - 12 h. La temperatura de reacción es en general 0°C - 200°C, preferiblemente 0°C - 150°C.

50 El compuesto (VI-a) puede también producirse haciendo reaccionar el compuesto (IV) con un orto éster o un orto carbonato. Como el orto éster, por ejemplo, se pueden mencionar ortoformiato de trietilo, ortoacetato de trimetilo. Como el orto carbonato se puede mencionar, por ejemplo, tetrametoxietano. El orto éster u orto carbonato en general se utiliza en una cantidad de aproximadamente 1,0 - 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 10 mol, por 1 mol del compuesto (IV). La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, por un método que usa calentamiento, un método que usa una sustancia ácida o un método análogo a éstos. La ciclización por calentamiento se realiza ventajosamente sin disolvente o usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no está particularmente limitado mientras que la reacción proceda, se prefieren disolventes tales como éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), sulfóxidos (p. ej., sulfóxido de dimetilo), o uno

de sus disolventes mixtos. El tiempo de reacción es en general 10 min - 100 h, preferiblemente 1 h - 24 h. La temperatura de reacción es en general 0°C - 200°C, preferiblemente 40°C - 150°C.

Para la reacción de ciclización que usa una sustancia ácida se usa, por ejemplo, una sustancia ácida tal como oxiclórico de fósforo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido polifosfórico, ácido p-toluenosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio.

La sustancia ácida se usa en una cantidad de aproximadamente 0,05 - 100 mol, preferiblemente aproximadamente 0,1 - 10 mol, por 1 mol del compuesto (IV). Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente sin disolvente o usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, se prefieren, por ejemplo, disolventes tales como éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), sulfóxidos (p. ej., sulfóxido de dimetilo), o uno de sus disolventes mixtos. El tiempo de reacción es en general 10 min - 100 h, preferiblemente 30 min - 12 h. La temperatura de reacción es en general 0°C - 200°C, preferiblemente 0°C - 150°C.

El compuesto (VI-a) puede también producirse haciendo reaccionar el compuesto (IV) con tiocarbonilo. Como el tiocarbonilo se pueden mencionar, por ejemplo, O-etil ditiocarbonato de potasio, disulfuro de carbono, tiocarbonildiimidazol, tiosfogeno, tiourea. Para promover la reacción, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un ácido o una base. Como el ácido, por ejemplo, se pueden mencionar ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-alcanforsulfónico, complejo de trifluoruro de boro-éter. Como la base pueden mencionarse, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato sódico, bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, piridina, lutidina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, amidas de metal tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, litios orgánicos tales como metil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio, etc. El tiocarbonilo en general se utiliza en una cantidad de aproximadamente 1,0 - 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 10 mol, por 1 mol del compuesto (IV). El ácido o la base se usa en una cantidad de aproximadamente 0,1 - 200 mol, preferiblemente aproximadamente 0,1 - 100 mol, por 1 mol del compuesto (IV).

Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente sin disolvente o usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, se prefieren, por ejemplo, disolventes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico), éteres (p. ej., dietil éter, éter diisopropílico, difeniléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo), sulfóxidos (p. ej., sulfóxido de dimetilo), ésteres (p. ej., acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo), cetonas (p. ej., acetona, metil etil cetona), bases orgánicas aromáticas (p. ej., piridina, lutidina), anhídridos de ácido (p. ej., anhídrido acético), ácidos orgánicos (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico), ácidos inorgánicos (p. ej., ácido sulfúrico), agua o uno de sus disolventes mixtos. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el disolvente que se van a utilizar, es en general 10 min - 170 h, preferiblemente 1 h - 80 h. La temperatura de reacción es en general 0°C - 250°C, preferiblemente 0°C - 200°C. Para promover la reacción, se puede irradiar una microonda.

El compuesto (VI-a) también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (IV) con diclorometileno iminio o carbamoilo. Como el diclorometileno iminio se puede mencionar, por ejemplo, cloruro de diclorometileno dimetiliminio. Como el carbamoilo se puede mencionar, por ejemplo, cloruro de dimetilcarbamoilo. Para promover la reacción, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un ácido o una base. Como el ácido se pueden mencionar, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-alcanforsulfónico, complejo de trifluoruro de boro y éter. Como la base se pueden mencionar, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, sales básicas tales como carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato sódico, bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, piridina, lutidina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo [4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo [2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, alcóxidos de metal tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido de

- potasio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, amidas de metal tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, litios orgánicos tales como metil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio etc. El diclorometileno iminio o el carbamoilo en general se utilizan en una cantidad de aproximadamente 1,0 - 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 10 mol, por 1 mol del compuesto (IV). El ácido o la base se usa en una cantidad de aproximadamente 0,1 - 200 mol, preferiblemente aproximadamente 0,1 - 100 mol, por 1 mol del compuesto (IV). Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente sin disolvente o usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, por ejemplo, se prefieren disolventes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo), sulfóxidos (p. ej., sulfóxido de dimetilo), ésteres (p. ej., acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo), cetonas (p. ej., acetona, metil etil cetona), bases orgánicas aromáticas (p. ej., piridina, lutidina), anhídridos ácidos (p. ej., anhídrido acético), ácidos orgánicos (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico), ácidos inorgánicos (p. ej., ácido sulfúrico), agua un disolvente mixto. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el disolvente utilizados, es en general 10 min - 170 h, preferiblemente 1 h - 80 h. La temperatura de reacción es en general 0°C - 250°C, preferiblemente 0°C - 20 0°C. Para promover la reacción, se puede irradiar una microonda.
- 20 R³ del compuesto (VI-a) puede introducirse por alquilación en presencia de una base usando un agente alquilante cuando se desee.

- Como el agente alquilante se pueden mencionar, por ejemplo, haluros de alquilo tales como yoduro de metilo, yoduro de etilo, ésteres de ácido sulfónico de alcohol. El agente alquilante se usa en una cantidad de aproximadamente 0,8 - 50 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 10 mol, por 1 mol del compuesto (VI-a).
- 25 Como la base se pueden mencionar, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato sódico, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanelina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, amidas de metal tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 - 5,0 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 2,0 mol, por 1 mol del compuesto (VI-a). Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, se prefieren, por ejemplo,
- 30 disolventes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo), sulfóxidos (p. ej., sulfóxido de dimetilo), o uno de sus disolventes mixtos. El tiempo de reacción es en general 30 min - 48 h, preferiblemente 30 min - 6 h. La temperatura de reacción es en general -20°C - 200°C, preferiblemente -10°C - 150°C.

- El compuesto (VIII), en el que L es un átomo de halógeno y como el átomo de halógeno para L se pueden mencionar, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (VII) con un agente de halogenación. Como el agente de halogenación se pueden mencionar, por ejemplo, haluros de fósforo tales como tricloruro de fósforo, oxiclورو de fósforo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, triyoduro de fósforo, succinimidias tales como N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, halógenos tales como cloro, bromo, yodo, fluoruro de yodo (I), cloruro de yodo (I), cloruro de tionilo y sus mezclas. El agente de halogenación se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 - 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 10 mol, por 1 mol del compuesto (VII). Para promover la reacción, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base. Como la base se pueden mencionar, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, etc. Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente sin disolvente o usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda, se prefieren, por ejemplo, alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo), sulfóxidos (p. ej., sulfóxido de dimetilo), anhídridos ácidos (p. ej., anhídrido acético), ácidos orgánicos (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico), ácidos inorgánicos (p. ej., ácido sulfúrico), agua o uno de sus disolventes mixtos. El tiempo de reacción es en

general 10 min - 50 h, preferiblemente 30 min - 12 h. La temperatura de reacción es en general 0°C - 200°C, preferiblemente 10°C - 100°C.

El grupo amino del compuesto (VIII) puede protegerse con un grupo protector cuando se desee. Como el grupo protector, se prefiere un grupo representado por P² o P³ [en donde P² y P³ son iguales o diferentes y cada uno es i) un átomo de hidrógeno, ii) formilo, o iii) alquil C₁₋₆-carbonilo (p. ej., acetilo, propionilo), benzoilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc)), aliloxicarbonilo (Aloe), fenoxicarbonilo, fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), aralquil C₇₋₁₀-carbonilo (p. ej., bencilcarbonilo), aralquiloxi C₇₋₁₀-carbonilo (p. ej., benciloxicarbonilo (Z)), aralquilo C₇₋₁₀ (p. ej., bencilo), tritilo, ftaloilo o N,N-dimetilaminometileno, donde cada uno opcionalmente tiene sustituyente(s). Como el sustituyente, se pueden mencionar 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre fenilo, un átomo de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo, yodo), alquil C₁₋₆-carbonilo (p. ej., se pueden mencionar metilcarbonilo, etilcarbonilo, butilcarbonilo), nitro]. El grupo protector puede introducirse por un método conocido por sí mismo, por ejemplo, por ejemplo, el método descrito en Wiley- Interscience, 1999 "Protective Groups in Organic Synthesis, 3^{era} Ed." (de Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts).

El compuesto (VI-b) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (VIII) con tioamida (IX'). La reacción en general se lleva a cabo en presencia de una base. Como la base, por ejemplo, se pueden mencionar bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato sódico, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, aminas terciaria tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, amidas de metal tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. A su vez, la reacción también puede promoverse usando un catalizador de metales. Como el catalizador de metales, se puede usar un complejo que tenga varios ligandos y se pueden mencionar, por ejemplo, el compuesto de paladio [p. ej., acetato de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trietilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenediacetona)dipaladio (0), [2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafill] paladio (II) cloruro, un complejo de acetato de paladio (II) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno], compuesto de níquel [p. ej., tetrakis(trifenilfosfina)níquel (0), cloruro de bis(trietilfosfina)níquel (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)níquel (II)], compuesto de rodio [p. ej., cloruro de tris (trifenilfosfina)rodio (III)], compuesto de cobalto, compuesto de cobre [p. ej., óxido de cobre, cloruro de cobre (II)], compuesto de platino. De éstos, se prefieren el compuesto de paladio, el compuesto de níquel y el compuesto de cobre. La cantidad de tioamida (IX') que se ha de utilizar es aproximadamente 0,8 - 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 3,0 mol, por 1 mol del compuesto (VIII). La cantidad de la base que se ha de utilizar es aproximadamente 1,0 - 20 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 5,0 mol, por 1 mol del compuesto (VIII). La cantidad del catalizador de metal que se ha de utilizar es aproximadamente 0,000001 - 5 mol, preferiblemente aproximadamente 0,0001 - 1 mol, por 1 mol del compuesto (VIII). Cuando se usa un catalizador de metal inestable a oxígeno en esta reacción, por ejemplo, la reacción preferiblemente se lleva a cabo en una corriente de gas inerte de gas argón o gas nitrógeno. Esta reacción ventajosamente se lleva a cabo usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no está particularmente limitado mientras la reacción proceda, se prefieren, por ejemplo, disolventes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2- dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo), ésteres (p. ej., acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo), sulfóxidos (p. ej., sulfóxido de dimetilo), sulfolano, hexametilfosforamida, agua o uno de sus disolventes mixtos. La temperatura de reacción es -10°C - 250°C, preferiblemente 0°C - 150°C. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto (VIII), tioamida (IX'), la base, el catalizador de metal, la clase del disolvente utilizados, la temperatura de reacción, es en general 10 min - 100 h, preferiblemente 30 min - 50 h.

El compuesto (VI-d) puede producirse por reacción de condensación de aldol del compuesto (VI) con un aldehído o derivado de cetona para dar el compuesto (VI-c), luego sometiendo el compuesto (VI-c) a una reacción de reducción. La reacción de condensación de aldol se realiza por condensación del compuesto (VI) y un aldehído o derivado de cetona representado por la fórmula R^{7a}COR^{7b} en donde R^{7a} y R^{7b} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s), o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s), en presencia de una base para dar el compuesto (VI-c) como un isómero de configuración sencilla del isómero E o Z o una mezcla de isómeros E y Z. La cantidad del aldehído o derivado de cetona que se ha de utilizar es aproximadamente 1,0 - 50 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 5,0 mol, por 1 mol del compuesto (VI). Como la base se pueden mencionar, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, amidas de metal tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. La cantidad de la base que se ha de utilizar es aproximadamente 1,0 - 5,0 mol,

preferiblemente aproximadamente 1,0 – 2,5 mol, por 1 mol del compuesto (VI). Además, el aluminio procesado básicamente (p. ej., aluminio B ICN fabricado por ICN, Akt.1) también se puede emplear como base. La cantidad de aluminio que se ha de utilizar es aproximadamente 1 g - 500 g, preferiblemente aproximadamente 5 g - 100 g, por 1 g del compuesto (VI). Esta reacción ventajosamente se lleva a cabo usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda, se prefieren, por ejemplo, los disolventes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo), sulfóxidos (p. ej., sulfóxido de dimetilo) o uno de sus disolventes mixtos. El tiempo de reacción es en general 30 min - 48 h, preferiblemente 30 min - 5 h. La temperatura de reacción es en general -78°C - 200°C, preferiblemente -10°C - 150°C. Además, el compuesto también puede producirse deshidratando el intermedio de tipo aldol obtenido en presencia de una base tal como diisopropilamida de litio, en presencia de un catalizador de ácido tal como ácido p-toluenosulfónico a temperatura ambiente hasta bajo calentamiento.

La reacción de reducción puede en general llevarse a cabo usando un agente de reducción de acuerdo con un método convencional. Como el agente de reducción se pueden mencionar, por ejemplo, hidruros de metal tales como hidruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de tributilestaño, compuestos de complejos de hidruro y metal tales como cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, hidruro de aluminio y litio, complejos de borano tales como complejo de borano y tetrahidrofurano, complejo de borano y dimetilsulfuro, alquilboranos tales como texilborano, disiamilborano, diborano, metales tales como zinc, aluminio, estaño, hierro, metal alcalino (p. ej., sodio, litio, etc.)/amoníaco líquido (reducción Birch). La cantidad del agente de reducción que se va a utilizar se determina adecuadamente de acuerdo con la clase del agente de reducción. Por ejemplo, la cantidad del hidruro de metal, el compuesto de complejo de hidruro de metal, el complejo de borano, el alquilborano o el diborano que se va a utilizar es aproximadamente 0,25 - 10 mol, preferiblemente aproximadamente 0,5-5 mol, por 1 mol del compuesto (VI-c). La cantidad de los metales (incluido el metal alcalino que se va usar en la reducción Birch) que se utilizará es aproximadamente 1,0 - 20 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 5,0 mol, por 1 mol del compuesto (VI-c). Esta reacción ventajosamente se lleva a cabo usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, se prefieren, por ejemplo, disolventes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), ácidos orgánicos (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico), agua o uno de sus disolventes mixtos. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y del disolvente empleados, es en general 10 min - 100 h, preferiblemente 30 min - 50 h. La temperatura de reacción es en general -20°C - 100°C, preferiblemente 0°C - 80°C.

Asimismo, el compuesto (VI-c) también puede reducirse por una reacción de hidrogenación. En el caso de la reacción de hidrogenación se utiliza, por ejemplo, un catalizador tal como carbono de paladio, óxido de platino (IV), níquel Raney, cobalto Raney, etc. La cantidad de catalizador que se ha de utilizar es aproximadamente 1,0 - 2000% en peso, preferiblemente aproximadamente 10 - 300% en peso en relación al compuesto (VI-c). También se pueden emplear distintas fuentes de hidrógeno en lugar de hidrógeno gaseoso.

Como la "fuente de hidrógeno" se usan ácido fórmico, formiato de amonio, formiato de trietilamonio, fosfinato de sodio, hidrazina. La cantidad de la fuente de hidrógeno que se ha de utilizar es aproximadamente 1,0 - 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 5,0 mol, por 1 mol del compuesto (VI-c). Esta reacción ventajosamente se lleva a cabo usando un disolvente inerte a la reacción. Por ejemplo, se prefieren disolventes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), ácidos orgánicos (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico), ésteres (p. ej., acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo) o uno de sus disolventes mixtos. El tiempo de reacción es en general 10 min - 50 h, preferiblemente 30 min - 24 h. La temperatura de reacción es en general -20°C - 150°C, preferiblemente 0°C - 80°C. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo de la clase y cantidad del agente de reducción y de la actividad y la cantidad del catalizador que se ha de utilizar, es en general 30 min - 100 h, preferiblemente 1 h - 50 h. La temperatura de reacción es en general -20°C - 120°C, preferiblemente 0°C - 80°C. Cuando se usa hidrógeno gaseoso, la presión del hidrógeno es en general 1-100 atm.

Se puede obtener fácilmente un aldehído o derivado de cetona representado por la fórmula $R^{7a}COR^{7b}$ a partir de aquellos comercialmente disponibles, o también puede producirse por un método conocido por sí mismo, o un método análogo a ese.

El compuesto (XI-a) en donde m es 1 puede producirse haciendo reaccionar carbanión, producido tratando nitrilo con una base, con el compuesto (VI) para dar el compuesto (IX), luego sometiendo el compuesto (IX) a una reacción de deshidratación. El compuesto (XI-a) puede obtenerse como un solo isómero o como una mezcla de isómeros. Como el nitrilo se puede mencionar, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula R^5-CH_2CN . El nitrilo se utiliza en una cantidad de aproximadamente 1,0 - 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 1,5 mol, por 1 mol del compuesto (VI). Como la base se pueden mencionar, por ejemplo, alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, amidas de metal tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc. Se usa una base en una cantidad de aproximadamente 1,0 - 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 1,5 mol, por 1 mol del compuesto (VI). Esta reacción ventajosamente se lleva a cabo usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, se prefieren, por ejemplo, disolventes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), o uno de sus disolventes mixtos. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y del disolvente que se han de utilizar, es en general 30 min - 48 h, preferiblemente 30 min - 5 h. La temperatura de reacción es en general $-78^{\circ}C$ - $100^{\circ}C$, preferiblemente $-78^{\circ}C$ - $50^{\circ}C$.

Como el catalizador que se va a utilizar en la reacción de deshidratación se pueden mencionar, por ejemplo, catalizadores ácidos tales como ácidos inorgánicos (p. ej., ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico), ácidos orgánicos (p. ej., ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-alcanforsulfónico), complejo de éter y trifluoruro de boro, catalizadores básicos tales como bases inorgánicas (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio), sales básicas (p. ej., carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio), además, por ejemplo, se pueden usar agentes de deshidratación tales como pentaóxido de difósforo, oxiclorigenato de fósforo, pentacloruro de fósforo, trifenilfosfina, fosgeno, N,N'-diclohexilcarbodiimida, alúmina, dióxido de sodio, cloruro de tionilo, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido trifluoroacético. Esta reacción ventajosamente se lleva a cabo sin disolvente o usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, se prefieren, por ejemplo, disolventes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), sulfóxidos (p. ej., sulfóxido de dimetilo) o uno de sus disolventes mixtos. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el disolvente que se han de utilizar, es en general 30 min - 24 h, preferiblemente 30 min - 5 h. La temperatura de reacción es en general $0^{\circ}C$ - $200^{\circ}C$, preferiblemente $0^{\circ}C$ - $150^{\circ}C$.

El derivado de nitrilo representado por la fórmula R^5-CH_2CN puede ser un producto comercialmente disponible, o puede también producirse por un método conocido por sí mismo, o un método análogo a éste.

El compuesto (XI-a) en el que m es 1 puede también producirse haciendo reaccionar un carbanión de fosfato, producido tratando un diéster de ácido alquifosfónico con una base, con el compuesto (VI). El compuesto (XI-a) puede obtenerse como isómero sencillo o como una mezcla de isómeros. Como el diéster de ácido alquifosfónico se usa, por ejemplo, cianometilfosfonato dietílico, (1-cianoetil)fosfonato de dietilo. El diéster de ácido alquifosfónico se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 - 5,0 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 2,0 mol, por 1 mol del compuesto (VI). Como la base, se pueden mencionar, por ejemplo, alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, amidas de metal tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 - 5,0 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 1,5 mol, por 1 mol del compuesto (VI). Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, se prefieren, por ejemplo, disolventes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), o uno de sus disolventes mixtos. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el disolvente que se han de utilizar, es en general 30 min - 50 h, preferiblemente 1 h - 10 h. La temperatura de reacción es en general $-78^{\circ}C$ - $200^{\circ}C$, preferiblemente $0^{\circ}C$ - $150^{\circ}C$.

El compuesto (X) puede producirse tratando el compuesto (VI) con cianuro de trimetilsililo en presencia de un ácido de Lewis y eliminando el grupo trimetilsililo resultante con un ácido. Como el ácido de Lewis se pueden mencionar, por ejemplo, yoduro de zinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de zinc anhidro, cloruro de ión anhidro, complejo de éter y trifluoruro de boro. El ácido de Lewis se usa en una cantidad de aproximadamente 0,01 - 10 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 - 1,0 mol, por 1 mol del compuesto (VI). Esta reacción se lleva a cabo

ventajosamente sin disolvente o usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente mientras que la reacción proceda, se prefieren, por ejemplo, disolventes tales como éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), o uno de sus disolventes mixtos.

Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y del disolvente que se han de utilizar, es en general 10 min - 12 h, preferiblemente 30 min - 3 h. La temperatura de reacción es en general -10°C - 200°C, preferiblemente -10°C - 100°C.

10 Como el ácido que se ha de utilizar para la eliminación del grupo trimetilsililoxi se pueden mencionar, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-
15 alcanforsulfónico, complejo de trifluoruro de boro y éter. El ácido se usa en una cantidad de aproximadamente 1 - 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 - 10 mol, por 1 mol del compuesto (VI). Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente sin disolvente o usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, se prefieren, por ejemplo, disolventes tales como éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), sulfóxidos (p. ej., sulfóxido de dimetilo), o uno de sus disolventes mixtos. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el disolvente que se han de utilizar, es en general 30 min - 12 h, preferiblemente 30 min - 5 h. La temperatura de reacción es en general 0°C - 200°C, preferiblemente 20°C - 150°C.

25 El compuesto (XI-b) en el que m es 2 puede producirse sometiendo el compuesto (XI-a) a una reacción de extensión en cadena de carbono o una reacción análoga a ésta. Por ejemplo, un grupo ciano se convierte a un grupo carboxi por hidrólisis bajo condiciones alcalinas o ácidas, o el grupo carboxi se lleva a una forma de éster, el compuesto obtenido se somete a una reacción de reducción para dar un compuesto de alcohol, luego el compuesto de alcohol se somete a una reacción de halogenación o cianación.

30 El compuesto (XII) puede producirse como un isómero sencillo o como una mezcla de isómeros sometiendo el compuesto (X), el compuesto (XI-a) o el compuesto (XI-b) a una reacción de reducción. Como el agente de reducción, pueden mencionarse, por ejemplo, hidruros de metal tales como hidruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, compuestos de complejo de hidruro de metal tales como hidruro de aluminio y litio, borohidruro de sodio y, como el catalizador de hidrogenación, pueden mencionarse, por ejemplo, un catalizador tal como níquel Raney, cobalto Raney, etc. Cuando el agente de reducción es hidruro de metal, se usa, por ejemplo, aproximadamente 1,0 - 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 3,0 mol por 1 mol del compuesto (X), compuesto (XI-a) o compuesto (XI-b). Cuando el agente de reducción es un compuesto de complejo de hidruro de metal, se usa aproximadamente 1,0 - 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 3,0 mol por 1 mol del compuesto (X), compuesto (XI-a) o compuesto (XI-b). Para hidrogenación, se usa un catalizador tal como níquel Raney, cobalto Raney en una cantidad de aproximadamente 10 - 5000% en peso, preferiblemente aproximadamente 100 - 2000% en peso, en relación con el compuesto (X), el compuesto (XI-a) o el compuesto (XI-b). Esta reacción ventajosamente se lleva a cabo usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, se prefieren, por ejemplo, disolventes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), ésteres (p. ej., acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo), ácidos orgánicos (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico), agua o uno de sus disolventes mixtos. Cuando se usa níquel Raney o cobalto Raney, se puede añadir amoniaco para suprimir la reacción secundaria. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo de la actividad y la cantidad del catalizador a utilizar, es en general 30 min - 200 h, preferiblemente 1 h - 50 h. La temperatura de reacción es en general 0°C - 120°C, preferiblemente 20°C - 80°C. Cuando se usa un catalizador tal como níquel Raney o cobalto Raney, la presión de hidrógeno es en general 1 - 100 atm.

55 El compuesto (I) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (XII) con un ácido carboxílico, su sal o derivado reactivo, o un isocianato. Como el ácido carboxílico, se pueden mencionar, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula $R^1\text{-COOH}$. Como el derivado reactivo del ácido carboxílico, se pueden mencionar, por ejemplo, haluros de ácido tales como cloruro de ácido, bromuro de ácido, amidas de ácido con pirazol, imidazol, benzotriazol, anhídridos ácidos tales como anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butírico, azidas ácidas, ésteres activos tales como éster de ácido dietoxifosfórico, éster de ácido difenoxifosfórico, éster p-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster cianometílico, éster pentaclorofenílico, éster con N-hidroxisuccinimida, éster con N-hidroxitalamida, éster con 1-hidroxibenzotriazol, éster con 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol, éster con 1-hidroxi-1H-2-piridona, tioésteres activos tales como 2-piridil tioéster, 2-benzotiazolil tioéster etc. En lugar de usar el derivado

reactivo, el ácido carboxílico o su sal puede hacerse reaccionar directamente con el compuesto (XII) en presencia de un agente de condensación adecuado. Como el agente de condensación, se pueden mencionar, por ejemplo, carbodiimidas N,N'-disustituidas tales como hidrocloreuro de N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (WSC), azolidas tales como N,N'-carbonildiimidazol, agentes de deshidratación tales como N-etoxicarbonil-2-etoxi-1, 2-dihidroquinolina, oxicluro de fósforo, alcoxiacetileno, sales de 2-halogenopiridinio tales como yoduro de 2-clorometilpiridinio, yoduro de 2-fluoro-1-metilpiridinio, etc. Cuando se usa el agente de condensación, se considera que la reacción procede vía un derivado reactivo de ácido carboxílico. Como el isocianato se puede mencionar, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula R¹-NCO. El ácido carboxílico, o su sal o derivado reactivo, o el isocianato, se usa en una cantidad generalmente de aproximadamente 1,0 – 5,0 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 – 2,0 mol, por 1 mol del compuesto (XII). Esta reacción ventajosamente se lleva a cabo usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, se prefieren, por ejemplo, disolventes tales como éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo), sulfóxidos (p. ej., sulfóxido de dimetilo), bases orgánicas aromáticas (p. ej., piridina, lutidina), o uno de sus disolventes mixtos. Cuando se libera una sustancia ácida por la reacción, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un agente desacidificante para eliminar la sustancia del sistema de reacción. Como el agente desacidificante se pueden usar, por ejemplo, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, piridina, lutidina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, etc. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y del disolvente que se han de utilizar, es en general 10 min - 24 h, preferiblemente 30 min - 4 h. La temperatura de reacción es en general 0°C - 100°C, preferiblemente 0°C - 70°C.

El compuesto (I) puede producirse sometiendo el compuesto (XII) a una reacción de carbonación. La reacción de carbonación se puede llevar a cabo por un método conocido, por ejemplo, el método descrito en "Shin Jikken Kagaku Koza (New Experimental Chemistry Course)", Vol. 14, 15, pág. 230-239 (editado por la Chemical Society of Japan), o un método análogo al mismo.

Puede usarse un ácido carboxílico representado por la fórmula R¹-COOH, su sal o su derivado reactivo, o un isocianato representado por la fórmula R¹-NCO comercialmente disponible, o puede también producirse por un método conocido por sí mismo, o un método análogo a éste.

Un isómero sencillo del compuesto (I) o una mezcla de isómeros del compuesto (I) puede convertirse a un isómero sencillo diferente o a una mezcla de isómeros en una relación distinta por tratamiento térmico, tratamiento con un ácido o tratamiento con una base. Como el ácido, pueden mencionarse, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-alcanforsulfónico, complejo de éter y trifluoruro de boro. Como la base, pueden mencionarse, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, sales básicas tales como carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato sódico, carbonato cálcico, hidrogenocarbonato sódico, bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, piridina, lutidina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, amidas de metal tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, litios orgánicos tales como metil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio, etc. El ácido o la base se usa en una cantidad de aproximadamente 0,01 - 100 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 a 5,0 mol, por 1 mol del compuesto (I).

Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente sin disolvente o usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, se prefieren, por ejemplo, disolventes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), agua o uno de sus disolventes mixtos. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y del disolvente que se han de utilizar, es en general 10 min - 100 h, preferiblemente 30 min - 24 h. La temperatura de reacción es en general -10°C - 200°C, preferiblemente -10°C - 150°C.

Cuando un compuesto (I) en el que el resto de doble enlace se reduce para producirse, el compuesto puede producirse sometiendo el resto de doble enlace del compuesto (I) a una reacción de reducción. La reacción de

reducción en general se lleva a cabo usando un agente de reducción de acuerdo con un método convencional. Como el agente de reducción se pueden mencionar, por ejemplo, hidruros de metal tales como hidruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de tributilestano, compuestos de complejo de hidruro de metal tales como cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, complejos de hidruro de aluminio y litio, complejos de borano tales como complejo de tetrahidrofurano y borano, complejo de dimetilsulfuro y borano, alquilboranos tales como texilborano, disiamilborano, diborano, metales tales como zinc, aluminio, estaño, hierro, metal alcalino (p. ej., sodio, litio, etc.)/amoníaco líquido (reducción Birch). La cantidad del agente de reducción que se ha de utilizar se determina adecuadamente de acuerdo con la clase del agente de reducción. Por ejemplo, el hidruro de metal, el compuesto del complejo de hidruro de metal, el complejo de borano, el alquilborano o el diborano se utiliza en una cantidad de aproximadamente 0,25 - 10 mol, preferiblemente aproximadamente 0,5-5 mol, por 1 mol del compuesto (I). Los metales (incluido el metal alcalino que se ha de utilizar en la reducción Birch) se usan en una cantidad de aproximadamente 1,0 - 20 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 5,0 mol, por 1 mol del compuesto (I). Esta reacción ventajosamente se lleva a cabo usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, se prefieren, por ejemplo, disolventes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), ácidos orgánicos (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico), agua o uno de sus disolventes mixtos. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y del disolvente que se han de utilizar, es en general 10 min - 100 h, preferiblemente 30 min - 50 h. La temperatura de reacción es en general -20°C - 100°C, preferiblemente 0°C - 80°C.

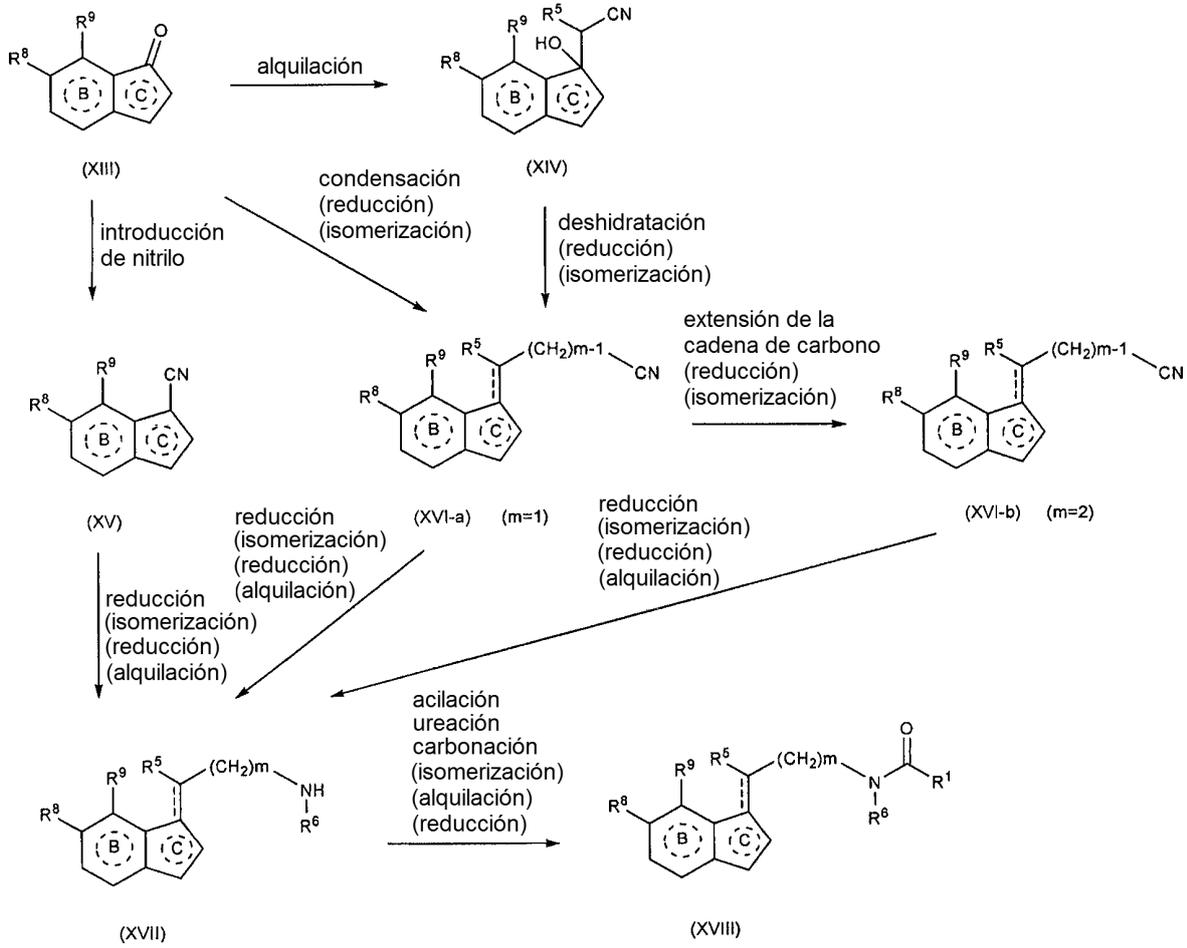
Además, el resto de doble enlace puede reducirse sometiendo el compuesto (I) a una reacción de hidrogenación. Para la reacción de hidrogenación se usa, por ejemplo, un catalizador tal como paladio sobre carbono, óxido de platino (IV), níquel Raney, cobalto Raney, etc. El catalizador se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 - 2000%, en peso, preferiblemente aproximadamente 10 - 300% en peso en relación con el compuesto (I). También se pueden emplear diversas fuentes de hidrógeno en lugar de hidrógeno gaseoso. Como la fuente de hidrógeno se usan, por ejemplo, ácido fórmico, formiato de amonio, formiato de trietilamonio, fosfinato de sodio, hidrazina. La fuente de hidrógeno se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 - 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 5,0 mol, por 1 mol del compuesto (I). Esta reacción ventajosamente se lleva a cabo usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente mientras la reacción proceda, se prefieren, por ejemplo, disolventes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), ésteres (p. ej., acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo), ácidos orgánicos (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico), o uno de sus disolventes mixtos. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo de la clase y la cantidad de agente de reducción y de la actividad y cantidad del catalizador que se van a utilizar, es en general 30 min - 100 h, preferiblemente 1 h - 50 h. La temperatura de reacción es en general -20°C - 120°C, preferiblemente 0°C - 80°C.

Cuando se usa un catalizador de hidrógeno, la presión de hidrógeno es en general 1 - 100 atm.

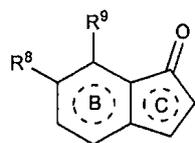
De los compuestos (I), un compuesto en el que R⁶ es un "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s)" puede producirse sometiendo un compuesto (I) en el que R⁶ es un átomo de hidrógeno a una reacción de alquilación. La reacción de alquilación incluye someter a reacción un compuesto (I) en el que R⁶ es un átomo de hidrógeno con un agente de alquilación correspondiente (p. ej., haluro de alquilo, éster de ácido sulfónico o alcohol) en presencia de una base. El agente de alquilación se usa en una cantidad de aproximadamente 0,8 - 50 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 10 mol, por 1 mol del compuesto (I). Como la base, se pueden mencionar, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido magnésico, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, piridina, lutidina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, amidas de metal tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 - 5,0 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 2,0 mol, por 1 mol del compuesto (I). Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente siempre que proceda la reacción, se prefieren, por ejemplo, disolventes tales como éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej.,

diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo), sulfóxidos (p. ej., sulfóxido de dimetilo), o uno de sus disolventes mixtos. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y del disolvente que se han de utilizar, es en general 30 min - 48 h, preferiblemente 30 min - 6 h. La temperatura de reacción es en general -20°C - 200°C, preferiblemente -10°C - 150°C.

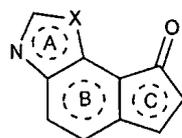
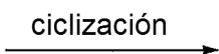
5 (Reacción 2)



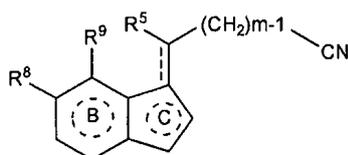
(Reacción 3)



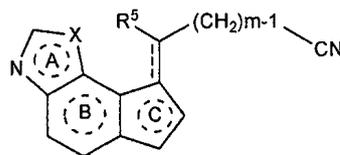
(XIII)



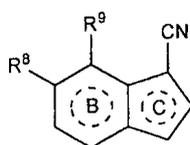
(VI)



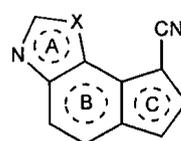
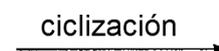
(XVI)



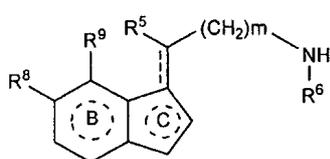
(XI)



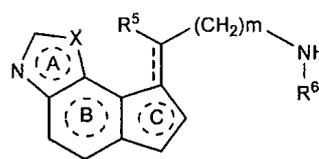
(XV)



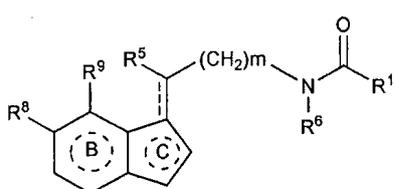
(X)



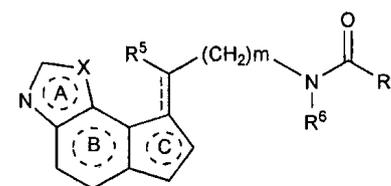
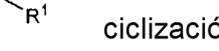
(XVII)



(XII)



(XVIII)



(I)

- 5 El compuesto (XVI-a) en el que m es 1 puede producirse sometiendo a reacción carbanión, producido tratando nitrilo con una base, con el compuesto (XIII) para dar el compuesto (XIV), y luego sometiendo el compuesto (XIV) a una reacción de deshidratación. El compuesto (XIII) colectivamente demuestra el compuesto (III) [R⁸: -NO₂, R⁹: -O-P¹], el compuesto (IV) [R⁸: -NH₂, R⁹: -O-P¹], el compuesto (V) [R⁸: -NH-C(O)-R³, R⁹: -OH] y el compuesto (VIII) [R⁸: -NP²P³, R⁹: -L], en donde cada símbolo es como se definió anteriormente. El compuesto (XVI-a) se obtiene como un isómero sencillo o como una mezcla de isómeros. La reacción de alquilación y la reacción de deshidratación se llevan a cabo por un método similar al método para producir el compuesto (XI-a) a partir del compuesto (VI).
- 10 El compuesto (XVI-a) puede también producirse sometiendo el carbanión de fosfonato, producido por diéster de ácido alquilfosfónico con una base, y el compuesto (XIII) a una reacción de condensación. La reacción de condensación se puede llevar a cabo por un método similar al método para producir el compuesto (XI-a) a partir del compuesto (VI).
- 15 El compuesto (XVI-b) en el que m es 2 puede producirse sometiendo el compuesto (XVI-a) a una reacción de extensión en cadena de carbono conocida o a una reacción análoga a ésta. La reacción se puede llevar a cabo por un método similar al método para producir el compuesto (XI-b) a partir del compuesto (XI-a).

El compuesto (XV) puede producirse tratando el compuesto (XIII) con cianuro de trimetilsililo en presencia de un ácido de Lewis, y eliminando el grupo trimetilsililo resultante con un ácido. La reacción se puede llevar a cabo por un método similar al método para producir el compuesto (X) a partir del compuesto (VI).

5 El compuesto (XVII) puede producirse a partir de un isómero sencillo o una mezcla de isómeros, sometiendo el compuesto (XV), compuesto (XVI-a) o compuesto (XVI-b) a una reacción de reducción. La reacción de reducción se puede llevar a cabo por un método similar al método para producir el compuesto (XII) a partir del compuesto (X), compuesto (XI-a) o compuesto (XI-b).

10 El compuesto (XVIII) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (XVII) con ácido carboxílico, su sal o su derivado reactivo, o un isocianato o agente de carbonación. La reacción de acilación, reacción de ureación y reacción de carbonación se pueden llevar a cabo por un método similar al método para producir el compuesto (I) a partir del compuesto (XII).

Los compuestos (XI-a), (XI-b), (XII), (XVI-a), (XVI-b), (XVII) y (XVIII) pueden convertirse a un isómero sencillo distinto o a una mezcla de isómeros a una relación distinta por un método similar al método para isomerizar el compuesto (I).

15 El compuesto (XI-a), (XI-b), (XII), (XVI-a), (XVI-b), (XVII) o (XVIII), en el que el resto de doble enlace se reduce, puede producirse por un método similar al método para someter el resto de doble enlace del compuesto (I) a una reacción de reducción.

20 El compuesto (XVIII) en el que R^6 es un "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s)" puede producirse sometiendo el compuesto (XVIII) en el que R^6 es un átomo de hidrógeno a una reacción de alquilación. La reacción de alquilación se puede llevar a cabo por un método similar al método para producir el compuesto (I) en el que R^6 es un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s) a partir del compuesto (I) en el que R^6 es un átomo de hidrógeno.

25 El compuesto (VI) se puede producir sometiendo el compuesto (XIII) a una serie de etapas de reacción que incluyen una reacción de ciclización. Como la serie de etapas de reacción que incluyen una reacción de ciclización, se pueden mencionar, por ejemplo, un método para producir el compuesto (VI-a) a partir del compuesto (IV), un método para producir el compuesto (VI-b) a partir del compuesto (VIII), y la reacción se puede llevar a cabo por un método similar al método para producirlos.

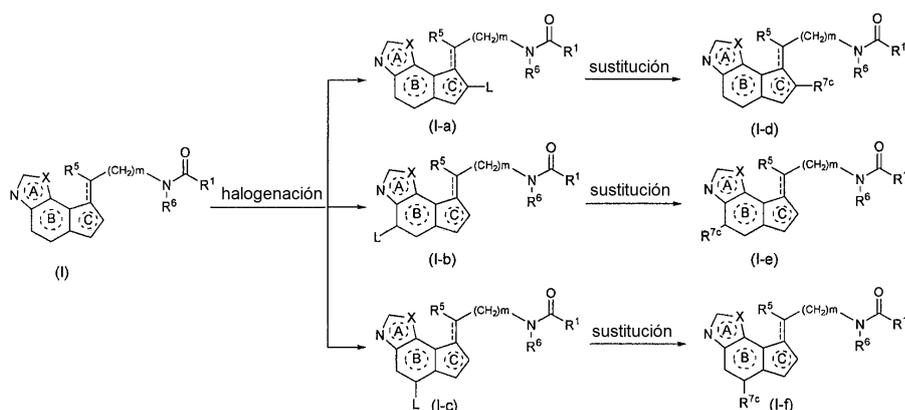
30 El compuesto (XI) puede producirse sometiendo el compuesto (XVI) a una serie de etapas de reacción que incluyen la reacción de ciclización. Estas reacciones se pueden llevar a cabo por un método similar al método para producir el compuesto (VI) a partir del compuesto (XIII).

El compuesto (X) puede producirse sometiendo el compuesto (XV) a una serie de etapas de reacción que incluyen la reacción de ciclización. Estas reacciones se pueden llevar a cabo por un método similar al método para producir el compuesto (VI) a partir del compuesto (XIII).

35 El compuesto (XII) puede producirse sometiendo el compuesto (XVII) a una serie de etapas de reacción que incluyen la reacción de ciclización. Estas reacciones se pueden llevar a cabo por un método similar al método para producir el compuesto (VI) a partir del compuesto (XIII).

El compuesto (I) puede producirse sometiendo el compuesto (XVIII) a una serie de etapas de reacción que incluyen la reacción de ciclización. Estas reacciones se pueden llevar a cabo por un método similar al método para producir el compuesto (VI) a partir del compuesto (XIII).

40 (Reacción 4)



El compuesto (I-d) puede producirse sometiendo a reacción el compuesto (I) con un agente de halogenación para dar el compuesto (I-a), y luego sometiendo el compuesto (I-a) a una reacción de condensación. Como el agente de halogenación se pueden mencionar, por ejemplo, haluro de fósforo tal como tricloruro de fósforo, oxicluro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, trioduro de fósforo, succinimidas tales como N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, halógenos tales como cloro, bromo, yodo, fluoruro de yodo (I), cloruro de yodo (I), cloruro de tionilo y sus mezclas. El agente de halogenación se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 - 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 10 mol, por 1 mol del compuesto (I). Para promover la reacción, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base. Como la base, se pueden mencionar, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato sódico, etc.

Esta reacción ventajosamente se lleva a cabo sin disolvente o usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, se prefieren, por ejemplo, disolventes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc.-butilico), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo), sulfóxidos (p. ej., sulfóxido de dimetilo), anhídridos ácidos (p. ej., anhídrido acético), ácidos orgánicos (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico), ácidos inorgánicos (p. ej., ácido sulfúrico), agua o uno de sus disolventes mixtos. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y del disolvente que se han de utilizar, es en general 10 min - 50 h, preferiblemente 30 min - 12 h. La temperatura de reacción es en general 0°C - 200°C, preferiblemente 10°C - 100°C.

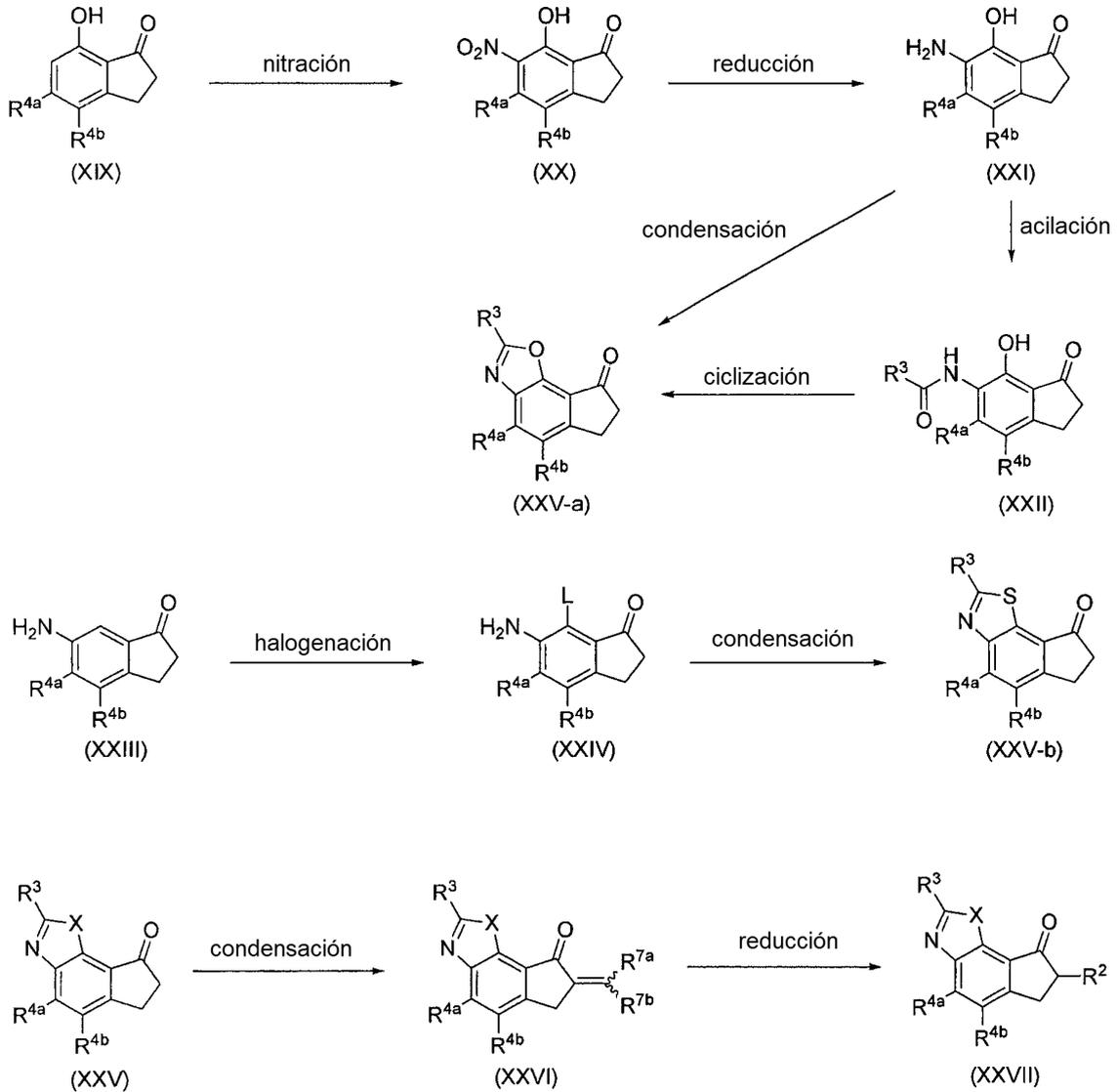
La reacción de condensación se puede llevar a cabo sometiendo a reacción el compuesto (I-a) con un ácido borónico orgánico o un éster de ácido borónico orgánico en presencia de un catalizador de metal. Como el ácido borónico orgánico o el éster de ácido borónico orgánico se pueden mencionar, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula $R^{7c}\text{-M}$ en la que R^{7c} es un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s), y M es un resto de átomo de boro del ácido borónico orgánico o el éster de ácido borónico orgánico. Como M se prefiere, por ejemplo, un grupo hidroxiboranilo, grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo. Como el catalizador de metal, se prefieren compuestos de paladio [p. ej., acetato de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trietilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), cloruro de [2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil] paladio (II), un complejo de acetato de paladio (II) y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]. La reacción en general se lleva a cabo en presencia de una base. Como la base se pueden mencionar, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, etc. El ácido borónico orgánico o el éster de ácido borónico orgánico se usa en una cantidad de aproximadamente 0,1 - 10 mol, preferiblemente aproximadamente 0,8 - 2,0 mol, por 1 mol del compuesto (I-a). El catalizador de metal se usa en una cantidad de aproximadamente 0,00001 a 5,0 mol, preferiblemente aproximadamente 0,0001 - 1,0 mol, por 1 mol del compuesto (I-a). La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 - 20 mol, preferiblemente aproximadamente 1,0 - 5,0 mol, por 1 mol del compuesto (I-a). Cuando se usa un catalizador de metal inestable a oxígeno en estas reacciones, por ejemplo, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en una corriente de gas inerte de gas argón o gas nitrógeno. Esta reacción ventajosamente se lleva a cabo usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, se prefieren, por ejemplo, disolventes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc.-butilico), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos saturados (p. ej., ciclohexano, hexano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo), ésteres (p. ej., acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo), agua o uno de sus disolventes mixtos. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y del disolvente que se han de utilizar, es en general 1 min - 200 h, preferiblemente 5 min - 100 h. La temperatura de reacción es -10°C - 250°C, preferiblemente 0°C - 150°C.

Un ácido borónico orgánico o un éster de ácido borónico orgánico representado por la fórmula $R^{7c}\text{-M}$ puede estar comercialmente disponible, o puede también producirse por un método conocido por sí mismo, o por un método análogo al mismo.

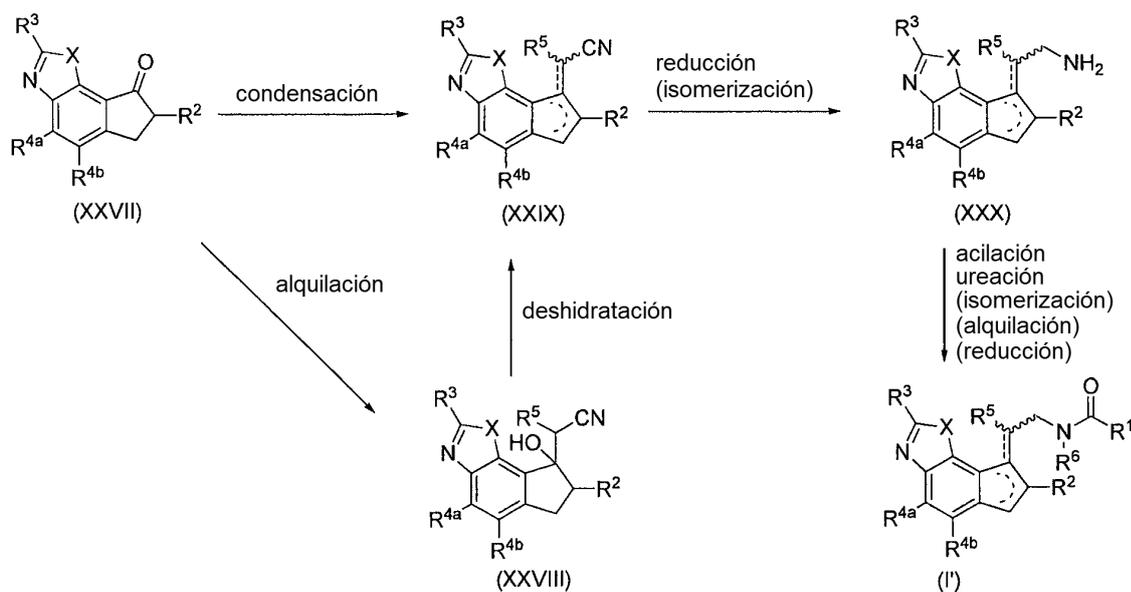
El compuesto (I-d) también puede producirse sometiendo el compuesto (I-a) a una reacción de intercambio de sustituyentes deseada conocida por sí misma. La reacción se pueden llevar a cabo, por ejemplo, por el método descrito en "Shin Jikken Kagaku Koza (New Experimental Chemistry Course)", Vol. 14 y 15, (editado por la Chemical Society of Japan), o un método análogo a éste.

Los compuestos (I-e) y (I-f) pueden producirse por un método similar al método para producir el compuesto (I-d) a partir del compuesto (I).

De los compuestos (I), un compuesto representado por la fórmula (I') o su sal [en lo sucesivo a veces denominado compuesto (I'')] puede obtenerse por el método que se muestra en los siguientes esquemas de reacción o por un método análogo a éste. (Reacción 5)



5



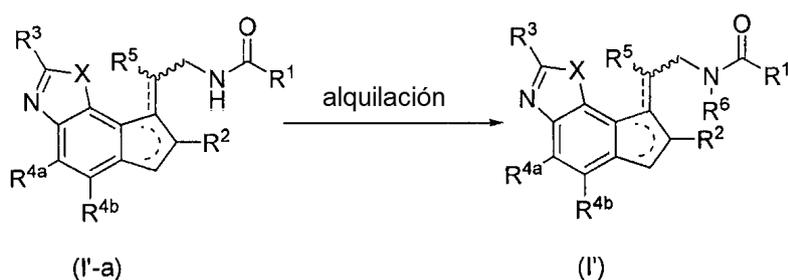
El compuesto (XIX) puede producirse por un método similar al método para producir el compuesto (II). El compuesto (XXIII) puede producirse por un método similar al método para producir el compuesto (VII).

5 El compuesto (XX) puede producirse por un método similar al método para producir el compuesto (III); el compuesto (XXI) puede producirse por un método similar al método para producir el compuesto (IV); el compuesto (XXII) puede producirse por un método similar al método para producir el compuesto (V); el compuesto (XXV- a) puede producirse por un método similar al método para producir el compuesto (VI-a); el compuesto (XXIV) puede producirse por un método similar al método para producir el compuesto (VIII); el compuesto (XXV-b) puede producirse por un método similar al método para producir el compuesto (VI-b); el compuesto (XXVI) puede producirse por un método similar al método para producir el compuesto (VI-c); el compuesto (XXVII) puede producirse por un método similar al método para producir el compuesto (VI-d); el compuesto (XXVIII) puede producirse por un método similar al método para producir el compuesto (IX); el compuesto (XXIX) puede producirse por un método similar al método para producir el compuesto (XI-a); el compuesto (XXX) puede producirse por un método similar al método para producir el compuesto (XII); y el compuesto (I') puede producirse por un método similar al método para producir el compuesto (I) a partir del compuesto (XII).

10

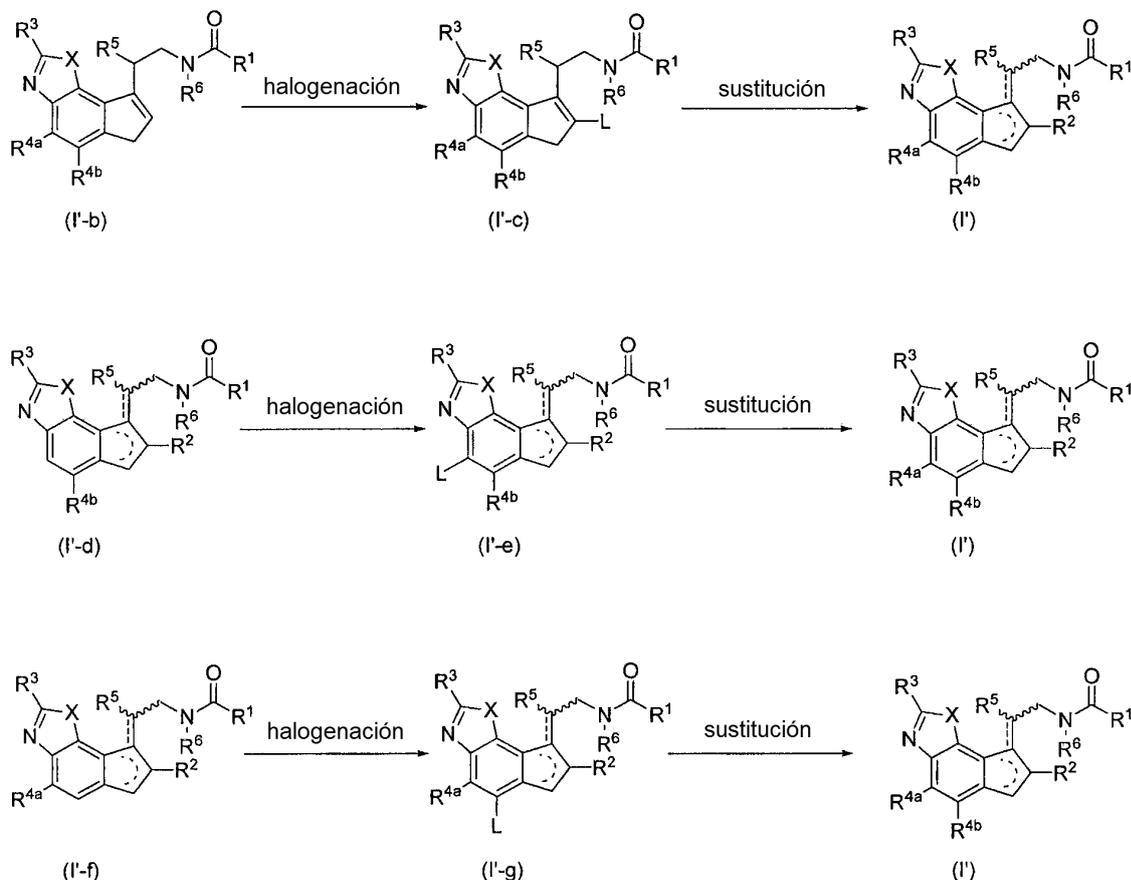
15

(Reacción 6)



20 De los compuestos (I'), un compuesto en el que R⁶ es alquilo puede producirse sometiendo un compuesto (I'-a) en el que R⁶ es un átomo de hidrógeno a una reacción de alquilación. La reacción de alquilación se puede llevar a cabo en el mismo modo que en la reacción de alquilación del compuesto (I) en el que R⁶ es un átomo de hidrógeno.

(Reacción 7)



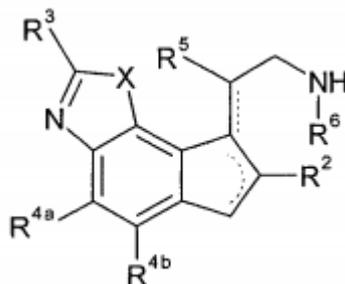
5 R² del compuesto (I') puede introducirse haciendo reaccionar el compuesto (I'-b) en el que R² es un átomo de hidrógeno con un agente de halogenación para dar el compuesto (I'-c) y luego sometiendo el compuesto (I'-c) a una reacción de intercambio de sustituyentes deseada conocida por sí misma.

R^{4a} del compuesto (I') puede introducirse sometiendo a reacción el compuesto (I'-d) en el que R^{4a} es un átomo de hidrógeno con un agente de halogenación para dar el compuesto (I'-e) y luego sometiendo el compuesto (I'-e) a una reacción de intercambio de sustituyentes deseada conocida por sí misma.

10 R^{4b} del compuesto (I') puede introducirse sometiendo a reacción el compuesto (I'-f) en el que R^{4b} es un átomo de hidrógeno con un agente de halogenación para dar el compuesto (I'-g) y luego sometiendo el compuesto (I'-g) a una reacción de intercambio de sustituyentes deseada conocida por sí misma.

La halogenación y la reacción de intercambio de sustituyentes se pueden llevar a cabo por un método similar al método para producir, por ejemplo, el compuesto (I-d) a partir del compuesto (I).

Un compuesto representado por la fórmula



15

en la que cada símbolo es como se definió anteriormente, o su sal, que se obtiene en las etapas de reacción para la producción del compuesto anteriormente mencionado (I), es un compuesto nuevo y se puede emplear como material

de partida del compuesto de la presente invención. De éstos, los compuestos preferidos incluyen 2-(6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etanamina,

2-(2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etanamina,

2-[2-(4-fenilbutil)-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno]etanamina,

5 2-(2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-ilideno)etanamina,

2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etanamina o su forma ópticamente activa o su sal.

En las reacciones respectivas anteriormente mencionadas, cuando el compuesto del material de partida tiene un grupo amino, carboxi, hidroxilo o heterocíclico, estos grupos pueden estar protegidos por un grupo protector que en general se utiliza en la química de péptidos. En este caso, el compuesto objeto puede obtenerse eliminado el grupo protector según sea necesario después de la reacción. La introducción y eliminación de estos grupos protectores puede llevarse a cabo por un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis, 3era Ed." (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

Los isómeros de configuración de los compuestos anteriormente mencionados (II) - (XXX) se pueden aislar y purificar, por ejemplo, mediante métodos de separación convencionales tales como extracción, recristalización, destilación, cromatografía, cuando ocurre la isomerización, mediante lo cual se puede producir un compuesto puro. Además, la isomerización del doble enlace puede promoverse por calor, catalizador de ácido, complejo de metales de transición, catalizador de metales, catalizadores de especies radicales, fotoirradiación o catalizador básico fuerte de acuerdo con el método descrito en Shin Jikken Kagaku Koza (New Experimental Chemistry Course), vol. 14, pág. 251-253 (editado por Chemical Society of Japan), Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), 4ta Ed., vol. 19, pág. 273-274 (editado por Chemical Society of Japan) o un método análogo a éstos, mediante lo cual se puede obtener un correspondiente isómero puro. Mientras que el compuesto (I) tiene un estereoisómero que depende de la clase de sustituyente, no solamente el isómero propiamente dicho sino también una mezcla de éste están abarcados en la presente invención. En las etapas de reacción anteriormente mencionadas, si se desea, se puede producir el compuesto (I) por una hidrólisis conocida, desprotección, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de hidrogenación, reacción de oxidación, reacción de reducción, reacción de extensión de la cadena de carbono o reacción de intercambio de sustituyentes, que se lleva a cabo individualmente o por una combinación de dos o más de éstos. Estas reacciones se pueden llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo al método descrito en Shin Jikken Kagaku Koza (New Experimental Chemistry Course), vol. 14 y 15 (editado por Chemical Society of Japan).

El compuesto (I) puede aislarse y purificarse por un método conocido, por ejemplo, transferencia de fases, concentración, extracción de disolvente, destilación fraccionada, conversión de líquido, cristalización, recristalización, cromatografía.

Si el compuesto (I) se obtiene como un compuesto libre, puede convertirse en una sal deseada por un método conocido por sí mismo o su modificación; a la inversa, si el compuesto (I) se obtiene como una sal, puede convertirse a una forma libre u otra sal deseada por un método conocido por sí mismo o su modificación.

El compuesto (I) puede usarse como un profármaco. Un profármaco del compuesto (I) significa un compuesto que se convierte al compuesto (I) con una reacción debido a una enzima, un ácido gástrico, etc. bajo la condición fisiológica en el cuerpo vivo, es decir, un compuesto que se convierte al compuesto (I) con oxidación, reducción, hidrólisis, etc. de acuerdo con una enzima; un compuesto que se convierte al compuesto (I) por hidrólisis, etc. debido a ácido gástrico, etc.

Un profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (p. ej., un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranoilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación y terc-butilación, etc.); un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (p. ej., un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, dimetilaminometilcarbonilación, etc.); un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación o amidación (p. ej., un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una etil esterificación, fenil esterificación, carboximetil esterificación, dimetilaminometil esterificación, pivaloiloximetil esterificación, etoxicarboniloxietil esterificación, ftalidil esterificación, (5-metil-2-oxo-13-dioxolen-4-il)metil esterificación, ciclohexiloxicarboniletil esterificación y metilamidación, etc.). Cualquiera de estos compuestos puede producirse a partir del compuesto (I) por un método conocido por sí mismo.

Un profármaco del compuesto (I) puede además ser uno que se convierte al compuesto (I) bajo una condición fisiológica, tal como aquellas descritas en IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol.7, Design of Molecules, p.163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN.

Cuando el compuesto (I) tiene isómeros ópticos, estereoisómeros o isómeros de rotación, estos isómeros y sus mezclas están abarcados en el compuesto (I). Estos isómeros pueden obtenerse como productos independientes por un método de síntesis o método de separación (p. ej., concentración, extracción de disolvente, cromatografía en columna, recristalización), métodos de resolución óptica (p. ej., recristalización fraccionada, método de columna quiral, método de diastereómero) conocidos por sí mismos.

El compuesto (I) puede ser un cristal, y tanto cristales individuales como mezclas de cristales están abarcados en el compuesto (I) de la presente invención. Los cristales pueden producirse por cristalización de acuerdo con métodos de cristalización conocidos por sí mismos.

El compuesto (I) puede ser un solvato (p. ej., hidrato, etc.) o un no solvato (p. ej., no hidrato, etc.), ambos abarcados en el compuesto (I).

Un compuesto etiquetado con un isótopo (p. ej., ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I) también está abarcado en el compuesto (I).

El compuesto (I) demuestra gran afinidad hacia los receptores de melatonina (receptor MT_1 , receptor MT_2). Dado que el compuesto (I) actúa como un agonista de melatonina, tiene actividades fisiológicas tales como afinidad hacia el receptor de melatonina, demuestra baja toxicidad (p. ej., toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, interacción con drogas, carcinogenicidad), y es superior en la estabilidad y cinética *in vivo* (absorción, distribución, metabolismo, excreción), es útil como producto farmacéutico. El compuesto (I) actúa como agonista de melatonina en mamíferos (p. ej., ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, ser humano), es útil como una composición con una afinidad de unión hacia el receptor de melatonina, particularmente un agonista del receptor de melatonina, y se puede usar como fármaco profiláctico o terapéutico para una enfermedad posiblemente influenciada por la melatonina. Como la "enfermedad posiblemente influenciada por la melatonina" se pueden mencionar, por ejemplo, trastornos del sueño [p. ej., trastornos del sueño intrínsecos (p. ej., insomnio psicofisiológico), trastornos del sueño extrínsecos, trastornos del ritmo circadiano (p. ej., síndrome de ajuste horario, trastorno del sueño por horarios laborales rotativos, hábito de sueño-vigilia irregular, síndrome de fase del sueño demorada, síndrome de fase del sueño avanzada, síndrome del ciclo sueño/vigilia superior a 24 horas), parasomnias, trastorno del sueño asociado con trastornos internos o psíquicos (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia cerebrovascular, esquizofrenia, depresión, neurosis de ansiedad), insomnio], enfermedades neurodegenerativas (p. ej., demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, degeneración espinocerebelar, esclerosis múltiple (MS)), enfermedades psiconeuróticas (p. ej., depresión, ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de estrés posttraumático (PTSD), melancolía estacional, esquizofrenia), trastornos de memoria (p. ej., demencia senil, deterioro cognitivo leve (MCI), amnesia), trastornos isquémicos del sistema nervioso central (p. e., infarto cerebral, hemorragia cerebral, edema cerebral), lesión del sistema nervioso central (p. ej., traumatismo de cabeza, lesión de médula espinal, hiperextensión cervical), demencia vascular (p. ej., demencia multi-infarto, enfermedad de Binswanger), cáncer (p. ej., tumor cerebral, adenoma pituitario, glioma, neurinoma acústico, sarcoma de retina, cáncer de tiroides, cáncer de faringe, cáncer de laringe, cáncer lingual, timoma, tumor mesotelial, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer duodenal, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer pancreático, tumor endocrino pancreático, cáncer de las vías biliares, cáncer de vesícula biliar, cáncer peniano, cáncer de riñón, cáncer pélvico renal, cáncer ureteral, cáncer de células renales, tumor testicular, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer vulvar, cáncer uterino, cáncer de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, sarcoma uterino, enfermedad coriónica, cáncer vaginal, cáncer de ovario, tumor de células reproductoras ováricas, cáncer de piel, melanoma maligno, micosis fungoides, tumor de células basales, sarcoma de tejido blando, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, síndrome de osteomielodisplasia, mieloma múltiple, leucemia, leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática aguda, leucemia linfática crónica, leucemia de células T adultas, enfermedad mieloproliferativa crónica, tumor endocrino pancreático, histiocitoma fibroso, leiomioma, rhabdomyosarcoma, cáncer primario desconocido), hiperinsulinemia, síndrome metabólico, obesidad, diabetes, complicaciones diabéticas (p. ej., retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética), hipertrigliceridemia (hiperlipidemia), hipertensión, enfermedad circulatoria [p. ej., enfermedades cardíacas isquémicas (p. ej., infarto de miocardio, angina de pecho), apoplejía cerebral, arteriosclerosis, restenosis restenosis arterial después de PTCA], enfermedad o trastorno de las vías urinarias inferiores (p. ej., disuria, incontinencia), osteoporosis, enfermedades reproductivas y neuroendocrinas, convulsión, glaucoma, cefalea, síndrome de intestino irritable. Asimismo, es eficaz para la inmunorregulación, mejora cognitiva, estrés o regulación de la ovulación (p. ej., anticoncepción).

El compuesto (I) [algunas veces abreviado como "el compuesto de la presente invención"] se puede administrar de modo seguro por vía oral o parenteral (p. ej., administración subcutánea, tópica, rectal, intravenosa, etc.) por sí mismo, o en la forma de una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacológicamente aceptable de acuerdo con un método convencional (p. ej., el método descrito en la farmacopea japonesa, etc.), tal como un comprimido (incluido un comprimido recubierto con azúcar, un comprimido recubierto con película), polvo, gránulo, cápsula, líquido, emulsión, suspensión, inyección, supositorio, preparación de liberación sostenida (p. ej., comprimido sublingual, microcápsula, etc.), yeso, comprimido de disgregación oral, película de disgregación oral.

Como vehículos farmacológicamente aceptables, se pueden mencionar diversas sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas convencionalmente empleadas como materiales de preparación. Por ejemplo, se pueden usar cantidades adecuadas de aditivos tales como excipiente, lubricantes, aglutinantes y disgregantes para preparaciones sólidas, o disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, tampón y agente calmante para preparaciones líquidas, y si es necesario, se puede usar adecuadamente conservante convencional, antioxidante, colorante, edulcorante, adsorbente humectante.

Como el excipiente se pueden mencionar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero. Como el lubricante se pueden mencionar, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal. Como el aglutinante se pueden mencionar, por ejemplo, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica. Como el disgregante se pueden mencionar, por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetil-almidón sódico, L-hidroxipropilcelulosa. Como el disolvente pueden mencionarse, por ejemplo, agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva. Como los agentes solubilizantes pueden mencionarse, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio. Como el agente de suspensión pueden mencionarse, por ejemplo, tensioactivos tales como esteariltriectanolamina, laurilsulfato de sodio, lauril aminopropionato, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, gliceril monostearato; por ejemplo, polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etc. Como el agente de isotonicidad pueden mencionarse, por ejemplo, glucosa, D- sorbitol, cloruro de sodio, glicerol, D-manitol. Como el tampón pueden mencionarse, por ejemplo, tampón tal como fosfato, acetato, carbonato, citrato, etc.

Como el agente calmante se puede mencionar, por ejemplo, alcohol bencílico. Como el conservante se pueden mencionar, por ejemplo, p-hidroxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético, ácido sórbico. Como el antioxidante se pueden mencionar, por ejemplo, sulfito, ácido ascórbico, α -tocoferol.

Si bien la dosis del compuesto de la presente invención varía dependiendo del sujeto de administración, la ruta de administración y el síntoma, y no se limita particularmente, por ejemplo, a la administración oral a pacientes adultos para el tratamiento de insomnio, es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal, preferiblemente aproximadamente 0,005 a aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, como el compuesto de la presente invención, que es el ingrediente activo. La dosis convenientemente se administra aproximadamente 1 a 3 veces por día de acuerdo con el síntoma.

El contenido del compuesto de la presente invención en el "agente (composición farmacéutica)" anteriormente mencionado es aproximadamente 0,01 a 100% en peso de la composición total.

Cuando el compuesto de la presente invención se aplica a cada una de las enfermedades precedentemente mencionadas, se puede usar en una combinación apropiada con un agente farmacéutico o un método de tratamiento en general empleado para la enfermedad.

En lo sucesivo, un uso combinado del compuesto de la presente invención con un fármaco concomitante se denomina "el agente de combinación de la presente invención".

Como tal, se pueden mencionar el fármaco concomitante, por ejemplo, los agentes inductores del sueño (p. ej., agente inductor del sueño del sistema GABA tal como brotizolam, estazolam, flurazepam, nitrazepam, triazolam, flunitrazepam, lormetazepam, rilmafazona, quazepam, zopiclona, eszopiclona, zolpidem, zaleplon, indiplon, gabaxadol etc.; agente inductor del sueño no sistema GABA tal como eplivaserin, pruvanserin, diphenhidramina, trazodona, doxepin etc.), antidepresivos (p. ej., fluoxetina, sertralina, paroxetina, venlafaxina, nefazodona, reboxetina, mirtazapina, hidrocloreuro de imipramina, duloxetina, escitalopram, mifepristona, doxepin, etc.), ansiolíticos (p. ej., alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, diazepam, etizolam, flutoprazepam, lorazepam, etc.), agentes terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer (p. ej., inhibidores de colinesterasa tales como donepezil, rivastigmina, galantamina, zanapezil, etc.; activadores de la función cerebral tales como idebenona, memantina, vinpocetina etc.; agentes para suprimir el avance tal como Alzhemed etc.), agentes antiparkinson (p. ej., L-DOPA, deprenil, carbidopa+levodopa, pergolide, ropinirol, cabergolina, pramipexol, entacaprona, lazabemida, etc.), agentes terapéuticos para esclerosis lateral amiotrófica (p. ej., riluzol, mecasermin, gabapentin, etc.), factores neurotróficos, agentes terapéuticos para esquizofrenia (p. ej., olanzapina, risperidona, quetiapina, iloperidona, etc.), agentes hipolipidémicos (p. ej., simvastatina, fluvastatina, pravastatina, atorvastatina, etc.), agentes antihipertensivos (p. ej., captopril, delapril, enalapril, nifedipina, nicaldipina, amlodipina, alprenolol, propranolol, metoprolol, losartan, valsartan, candesartan, etc.), agentes terapéuticos para la diabetes (p. ej., pioglitazona, rosiglitazona, metformina, glibenclamida, nateglinida, voglibosa, etc.), agentes antiplaquetarios (p. ej., ticlopidina, heparina, urocinasa, alteplasa, tisocinasa, nasaruplaza, cilostazol, etc.), antioxidantes (p. ej., ácido linolénico, ácido ascórbico, ácido icosaenoico, ácido docosaenoico, tocoferol, etc.), vitaminas (p. ej., tocoferol, ácido ascórbico, etc.), hormonas sexuales (p. ej., estrógeno, estrona, estradiol, etc.), agentes antiinflamatorios (p. ej., prednisolona, betametasona, dexametasona, etc.), agentes antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., indometacina, ibuprofeno,

ácido acetilsalicílico, diclofenac, naproxeno, piroxicam, etc.), inhibidores de COX-2 (p. ej., celecoxib, rofecoxib, etc.), agentes que mejoran el metabolismo de la circulación cerebral (p. ej., nicergolina, ibudilast, ifenprodil, etc.), anticonvulsivos (p. ej., carbamazepina, ácido valproico, clonazepam, vigabatrin, lamotrigina, gabapentina, etc.) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Al combinar el compuesto de la presente invención con un fármaco concomitante, se puede lograr un efecto superior tal como

(1) la dosis se puede reducir en comparación con una sola administración del compuesto de la presente invención o un fármaco concomitante,

10 (2) el fármaco concomitante se puede seleccionar de acuerdo con la afección de los pacientes (caso leve, caso grave),

(3) se puede establecer un periodo de tratamiento más largo seleccionando un fármaco concomitante que tenga acción y mecanismo distintos a los del compuesto de la presente invención,

(4) se puede diseñar un efecto sostenido del tratamiento seleccionando un fármaco concomitante que tenga acción y mecanismo distintos a los del compuesto de la presente invención,

15 (5) se puede producir un efecto sinérgico por el uso combinado del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante.

Un agente de combinación de la presente invención tiene baja toxicidad y, por ejemplo, el compuesto de la presente invención y/o el fármaco concomitante anteriormente mencionado pueden mezclarse, de acuerdo con un método conocido por sí mismo, con un vehículo farmacológicamente aceptable para dar composiciones farmacéuticas tales como comprimidos (incluidos un comprimido recubierto con azúcar, un comprimido recubierto con película), polvos, 20 gránulos, cápsulas, disoluciones, emulsiones, suspensiones, inyecciones, supositorios, preparaciones de liberación sostenida (p. ej., comprimido sublingual, microcápsula, etc.), yesos, comprimidos de desintegración oral, películas de desintegración oral, que se pueden administrar oral o parenteralmente de modo seguro (p. ej., administraciones subcutánea, tópica, rectal, intravenosa, etc.).

25 Como vehículos farmacológicamente aceptables para la producción del agente de combinación de la presente invención se pueden mencionar diversas sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas que se usan como materiales de preparación. Por ejemplo, se pueden usar apropiadamente cantidades adecuadas de aditivos tales como excipiente, lubricante, aglutinante y desintegrante para preparaciones sólidas, o disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, agente tampón y calmante para preparaciones líquidas, y si es necesario conservante convencional, antioxidante, agente colorante, edulcorante, adsorbente, humectante. 30

Cuando se usa el agente de combinación de la presente invención, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está restringido, y el compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica y el fármaco concomitante o su composición farmacéutica se pueden administrar a un sujeto de administración simultáneamente, o se pueden administrar en diferentes momentos. La dosis del fármaco 35 concomitante se puede determinar de acuerdo con la cantidad de administración clínicamente utilizada y seleccionarse apropiadamente dependiendo de un sujeto de administración, ruta de administración, enfermedad, combinación.

Los ejemplos de dicho modo de administración incluyen:

40 (1) administración de una sola preparación obtenida procesando simultáneamente el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, (2) administración simultánea de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, mediante la misma ruta de administración, (3) administración de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por la misma ruta de administración en un modo gradual, (4) administración simultánea de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por distintas rutas de administración, (5) administración 45 de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por distintas rutas de administración en un modo gradual (por ejemplo, administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, o en el orden inverso).

50 La relación de composición del compuesto de la presente invención al fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención se puede seleccionar apropiadamente dependiendo del sujeto de administración, la ruta de administración, las enfermedades.

Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de una preparación, y usualmente entre aproximadamente 0,01 y 100% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y 50% en peso, más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 55 y 20% en peso, en base a la preparación total.

Si bien el contenido del fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación, es usualmente entre aproximadamente 0,01 y 100% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y 50% en peso, más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y 20% en peso, en base a la preparación total.

- 5 Si bien el contenido de los aditivos tales como vehículo en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de una preparación, es en general aproximadamente 1 a 99,99% en peso, preferiblemente aproximadamente 10 a 90% en peso, en base a toda la preparación.

Se pueden emplear contenidos similares para preparaciones individuales del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante.

- 10 Los NÚM. DE ID. SEC. en el listado de secuencias de la presente memoria exponen las siguientes secuencias.

SEC ID NÚM: 1 expone la secuencia base del fragmento de cDNA que codifica el receptor 1 de melatonina humana de longitud total (receptor humano MT1). (véase núm. de acceso en GenBank NM_005958)

SEC ID NÚM: 2 expone la secuencia base del fragmento de cDNA que codifica el receptor 2 de melatonina humana de longitud total (receptor humano MT2). (véase núm. de acceso en GenBank NM_005959)

- 15 La presente invención se explica en detalle en los siguientes Ejemplos de referencia, Ejemplos, Ejemplos de formulación y Ejemplos experimentales. No obstante, los ejemplos son puramente ilustrativos y no limitan la presente invención. En los siguientes Ejemplos de referencia y Ejemplos, "temperatura ambiente" significa en general aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C, % significa mol/mol% para el rendimiento, % en volumen para el disolvente utilizado para cromatografía, y % en peso para otros.

- 20 Otras abreviaturas utilizadas en el texto significan lo siguiente:

s: singlete

d: doblete

t: triplete

q: cuartete

- 25 m: multiplete

br: amplio

J: constante de acoplamiento

Hz: Hertz

CDCl₃: deuteriocloroformo

- 30 DMSO-d₆: sulfóxido de deuteriodimetilo

METANOL-d₄: deuteriometanol

¹H-NMR: resonancia magnética nuclear de protones

ee: exceso enantiomérico

- 35 La elución para la cromatografía en columna en los Ejemplos se realizó bajo observación por TLC (Cromatografía en Capa Fina). En la observación TLC, se usó 60F254 fabricado por Merck o NH por Fuji Silysia Chemical Ltd. como la placa de TLC.

- 40 A menos que se especifique otra cosa, el gel de sílice empacotado en la columna fue gel de sílice 60 (malla 70-230) (fabricado por Merck) o PURIF-pack (SI 60 µm) (fabricado por Moritex Corporation). Cuando se describe como cromatografía de gel de sílice (NH), se usó CHROMATOREX-NH DM1020 (malla 100-200) (fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd.) o PURIF-pack (NH 60 µm) (fabricado por Moritex Corporation). A menos que se especifique algo distinto, a su vez, el disolvente de elución para la cromatografía en columna de gel de sílice es en relación de volumen.

Como cobalto Raney, se usaron el catalizador de cobalto Raney ODHT-60 (fabricado por Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.) después de lavar con agua y etanol.

En los siguientes Ejemplos de referencia y Ejemplos, se midió el espectro $^1\text{H-NMR}$ usando tetrametilsilano como el estándar interno y el desplazamiento químico se expresó en valor δ y la constante de acoplamiento se expresó en Hz.

- 5 En los siguientes Ejemplos de referencia y Ejemplos, el punto de fusión, el espectro de masas (MS), la rotación específica y el espectro de resonancia magnética nuclear (NMR) se midieron bajo las siguientes condiciones.

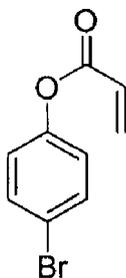
Aparato de punto de fusión: aparato de punto de microfusión Yanagimoto, o aparato de punto de fusión Buchi B-545, instrumento de medición MS: Waters ZMD o Waters ZQ, método de ionización: ionización por pulverización de electrones (ESI)

Polarímetro: JASCO P-1030

- 10 Instrumento de medición de NMR: Varian, Inc., Varian Mercury 300 (300 MHz), Bruker BioSpin AVANCE 300 (300 MHz)

Ejemplo de referencia 1

Acrilato de 4-bromofenilo

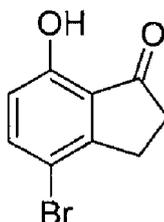


- 15 A una disolución de 4-bromofenol (15,1 g, 87,3 mmol) en tetrahidrofurano (170 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60% (3,68 g, 91,6 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió una disolución de cloruro de acrilóilo (8,3 g, 91,6 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), y la mezcla se agitó durante 15 min enfriando con hielo. Se añadió agua, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=20/80) para dar el compuesto del título (rendimiento 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,03 (1H, dd, $J = 10,5, 1,1$ Hz), 6,31 (1H, dd, $J = 17,3, 10,5$ Hz), 6,61 (1H, dd, $J = 17,3, 1,1$ Hz), 7,03 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,50 (2H, d, $J = 9,1$ Hz).

Ejemplo de referencia 2

- 25 4-Bromo-7-hidroxiindan-1-ona



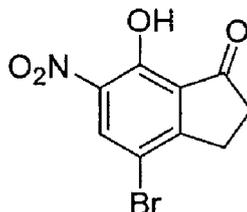
- 30 A una mezcla de tricloruro de aluminio (120 g) y cloruro de sodio (40 g) calentada a 100°C se le añadió acrilato de 4-bromofenilo (10,5 g, 50,7 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 min. Luego la mezcla se calentó a 140°C y se agitó durante 45 min. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=20/80) y se recrystalizó (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,82 g, rendimiento 36%).

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,68 - 2,83 (2H, m), 2,99 - 3,09 (2H, m), 6,71 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,01 (1H, s).

Ejemplo de referencia 3

4-Bromo-7-hidroxi-6-nitroindan-1-ona



- 5 Se suspendió 4-bromo-7-hidroxiindan-1-ona (3,06 g, 13,5 mmol) en ácido acético (20 ml), y se añadieron anhídrido acético (1,66 ml, 17,6 mmol) y ácido nítrico fumante (838 μ l, 20,2 mmol) disuelto en ácido acético (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y los cristales amarillos precipitados se recogieron por filtración para dar el compuesto del título (2,98 g, rendimiento 79%).

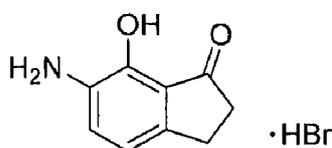
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,83 - 2,92 (2H, m), 3,08 - 3,16 (2H, m), 8,50 (1H, s), 10,99 (1H, s), punto de fusión: 149 - 151°C (recristalizado a partir de metanol),

- 10 Análisis elemental: para $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrNO}_4$

Encontrado (%): C, 39,88; H, 2,40; N, 5,37.

Ejemplo de referencia 4

Hidrobromuro de 6-amino-7-hidroxiindan-1-ona



- 15 Se disolvió 4-bromo-7-hidroxi-6-nitroindan-1-ona (2,90 g, 10,66 mmol) en metanol (53 ml), se añadió un polvo de paladio al 10% sobre carbono (290 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración usando celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,08 g, rendimiento 80%).

- 20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{METANOL-}d_4$) δ : 2,69 - 2,82 (2H, m), 3,12 - 3,21 (2H, m), 7,13 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), oculto (4H).

Ejemplo de referencia 5

N-(4-Hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetamida

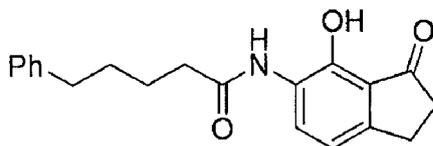


- 25 Se suspendió hidrobromuro de 6-amino-7-hidroxiindan-il-ona (800 mg, 3,28 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadieron trietilamina (571 μ l, 4,10 mmol) y anhídrido acético (387 μ l, 4,10 mmol), y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la disolución de reacción se le añadió disolución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=60/40 \rightarrow 100/0) para dar el compuesto del título (481 mg, rendimiento 71%).

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,23 (3H, s), 2,70 - 2,78 (2H, m), 3,07 - 3,13 (2H, m), 6,95 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,51 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 9,17 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 6

N-(4-Hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-fenilpentanamida



- 5 Se disolvió hidrobromuro de 6-amino-7-hidroxiindan-1-ona (50 mg, 0,256 mmol) y se añadieron ácido 5-fenilvalérico (54,8 mg, 0,307 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,3 ml), cianofosfato de dietilo (45,7 μ l, 0,307 mmol) y trietilamina (120 μ l, 0,896 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La disolución de reacción se diluyó con éter dietílico, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90 \rightarrow 40/60) para dar el compuesto del título (21,8 mg, rendimiento 26%).
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,68 - 1,86 (4H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,67 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,71 - 2,77 (2H, m), 3,04 - 3,14 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,12 - 7,22 (3H, m), 7,23 - 7,32 (2H, m), 7,48 (1H, brs), 8,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,17 (1H, s),

punto de fusión: 119 - 121°C (recristalizado, a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 324 (M+H),

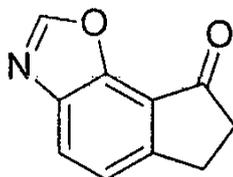
- 15 Análisis elemental: para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$

Calc. (%): C, 73,87; H, 6,57; N, 4,31

Encontrado (%): C, 73,94; H, 6,47; N, 4,20.

Ejemplo de referencia 7

6,7-Dihidro-8H-indeno [5,4-d] [1,3]oxazol-8-ona



- 20 Hidrobromuro de 6-amino-7-hidroxiindan-1-ona (50 mg, 0,205 mmol) y ortoformiato de trietilo (128 μ l, 0,769 mmol) se calentaron a reflujo en tetrahidrofurano (2,5 ml) durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=30/70 \rightarrow 80/20) para dar el compuesto del título (21,9 mg, rendimiento a partir del Ejemplo de referencia 3, 62%).
- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,80 - 2,87 (2H, m), 3,29 - 3,36 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,19 (1H, s), punto de fusión: 188 - 190°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 174 (M+H),

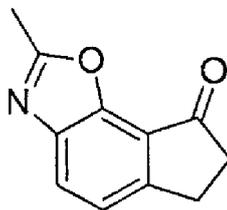
Análisis elemental: para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2$

- 30 Calc. (%): C, 69,36; H, 4,07; N, 8,09

Encontrado (%): C, 69,04; H, 4,02; N, 8,14.

Ejemplo de referencia 8

2-Metil-6,7-dihidro-8H-indeno [5,4-d] [1,3]oxazol-8-ona



5 N-(4-Hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetamida (469 mg, 2,29 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (115 mg, 0,457 mmol) se calentaron a reflujo en xileno (23 ml) durante 2,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90→100/0) para dar el compuesto del título (363 mg, rendimiento 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,71 (3H, s), 2,78 - 2,85 (2H, m), 3,24 - 3,33 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,0 Hz),

10 punto de fusión: 106 - 107°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 188 (M+H),

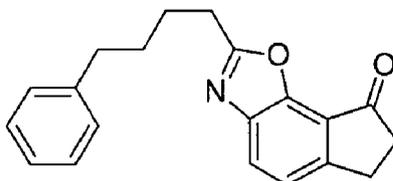
Análisis elemental: para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$

Calc. (%): C, 69,90; H, 4,91; N, 7,41

Encontrado (%): C, 70,09; H, 4,77; N, 7,20.

15 Ejemplo de referencia 9

2-(4-Fenilbutil)-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ona



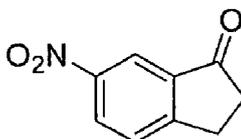
20 N-(4-Hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-fenilpentanamida (205 mg, 0,634 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (31,9 mg, 0,127 mmol) se calentaron a reflujo en xileno (6 ml) durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90→40/60) para dar el compuesto del título (124 mg, rendimiento 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,70 - 1,84 (2H, m), 1,90 - 2,04 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,77 - 2,86 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,24 - 3,33 (2H, m), 7,12 - 7,22 (3H, m), 7,22 - 7,31 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,2 Hz),

25 MS (ESI+): 306 (M+H).

Ejemplo de referencia 10

6-Nitro-1-indanona



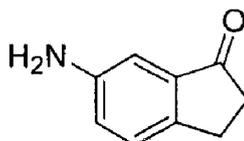
30 Se disolvió 1-indanona (5,00 g, 37,8 mmol) en ácido sulfúrico (40 ml), y a eso se le añadió gota a gota una disolución de nitrato de potasio (3,83 g, 37,8 mmol) en ácido sulfúrico (10 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 1 h bajo enfriamiento con hielo, se añadió hielo a la disolución de reacción, y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante una noche. El sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=15/85→45/55) para dar el compuesto del título (4,01 g, rendimiento 60%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,78 - 2,90 (2H, m), 3,22 - 3,34 (2H, m), 7,67 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,45 (1H, dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz), 8,57 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

Ejemplo de referencia 11

6-Amino-1-indanona

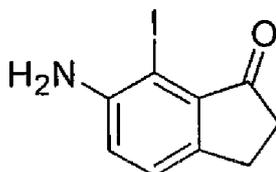


10 Se disolvió 6-nitro-1-indanona (10,0 g, 56,4 mmol) en metanol (200 ml), se añadió polvo de paladio al 10% sobre carbono (500 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h en atmósfera de hidrógeno. A la disolución de reacción se le añadieron diclorometano y acetato de etilo para disolver los cristales precipitados, y el catalizador se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con metanol para dar el compuesto del título (6,71 g, rendimiento 81%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,62 - 2,72 (2H, m), 2,95 - 3,05 (2H, m), 3,79 (2H, brs), 6,92 - 6,97 (1H, m), 6,99 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

Ejemplo de referencia 12

6-Amino-7-yodoindan-1-ona



20 Se disolvió 6-amino-1-indanona (5,00 g, 34,0 mmol) en un disolvente mixto de metanol (200 ml) y agua (50 ml), se añadieron carbonato de calcio (6,81 g, 68,0 mmol) y cloruro de yodo (I) (2,22 ml, 44,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la disolución de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de tiosulfato de sodio, y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. A la mezcla se le añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con metanol y acetato de etilo para dar el compuesto del título (7,95 g, rendimiento 86%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.56 - 2.66 (2H, m), 2.78 - 2.87 (2H, m), 5.48 (2H, s), 7.08 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

Punto de fusión: 183 - 186°C (recristalizado a partir de acetato de etilo),

MS (ESI+): 274 (M+H),

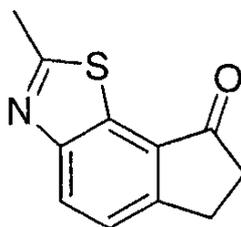
30 Análisis elemental: para $\text{C}_9\text{H}_8\text{NOI}$

Calc. (%): C, 39,59; H, 2,95; N, 5,13

Encontrado (%): C, 39,65; H, 2,87; N, 5,07.

Ejemplo de referencia 13

2-Metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-ona



5 6-Amino-7-yodindan-1-ona (1,00 g, 3,66 mmol), tioacetamida (413 mg, 5,49 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (383 mg, 1,46 mmol), óxido de calcio (411 mg, 7,32 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (335 mg, 0,37 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (12 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la disolución de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=25/75→65/35) y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano=10/90→40/60) para dar el compuesto del título (340 mg, rendimiento 46%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,80 - 2,86 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,27 - 3,33 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,2 Hz),

punto de fusión: 163 - 165°C (recristalizado a partir de acetato de etilo)

15 MS (ESI+): 204 (M+H),

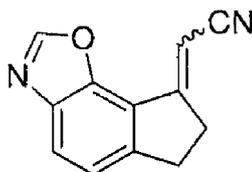
Análisis elemental: para C₁₁H₉NOS

Calc. (%): C, 65,00; H, 4,46; N, 6,89

Encontrado (%): C, 65,00; H, 4,29; N, 6,94.

Ejemplo de referencia 14

20 (6,7-Dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)acetonitrilo



A una suspensión de hidruro de sodio al 60% (73,4 mg, 1,84 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se le añadió cianometilfosfonato de dietilo (322 µl, 1,99 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió allí una disolución de 6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ona (265 mg, 1,53 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml), y la mezcla se agitó durante otros 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90→40/60) para dar el compuesto del título (220 mg, rendimiento 73%).

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,16 - 3,37 (4H, m), 6,07 (1H, t, J = 2,5 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,15 (1H, s),

punto de fusión: 166 - 168°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo)

MS (ESI+): 197 (M+H),

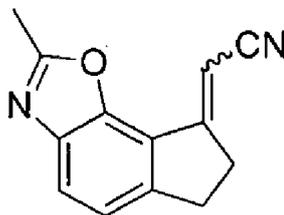
Análisis elemental: para C₁₂H₈N₂O

35 Calc. (%): C, 73,46; H, 4,11; N, 14,28

Encontrado (%): C, 73,44; H, 4,05; N, 14,49.

Ejemplo de referencia 15

(2-Metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)acetonitrilo



5 A una suspensión de hidruro de sodio al 60% (90,0 mg, 2,24 mmol) en tetrahidrofurano (9 ml) se le añadió cianometilfosfonato de dietilo (393 μ l, 2,43 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió allí una disolución de 2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ona (350 mg, 1,87 mmol) en tetrahidrofurano (9 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h más. A la mezcla de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90 \rightarrow 40/60) para dar el compuesto del título (300 mg, rendimiento 76%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,70 (3H, s), 3,15 - 3,31 (4H, m), 6,04 (1H, t, J = 2,6 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,0 Hz),

punto de fusión: 180 - 182°C (recristalizado a partir de acetato de etilo),

15 MS (ESI+): 211 (M+H),

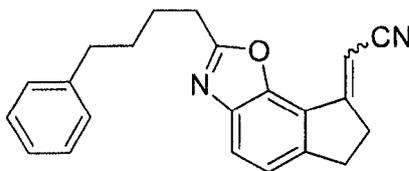
Análisis elemental: para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$

Calc. (%): C, 74,27; H, 4,79; N, 13,33

Encontrado (%): C, 74,22; H, 4,75; N, 13,16.

Ejemplo de referencia 16

20 [2-(4-Fenilbutil)-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno]acetonitrilo



25 A una suspensión de hidruro de sodio al 60% (19,5 mg, 0,487 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió cianometilfosfonato de dietilo (85,4 μ l, 0,528 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió allí una disolución de 2-(4-fenilbutil)-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ona (124 mg, 0,406 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), y la mezcla se agitó durante otros 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90 \rightarrow 40/60) para dar el compuesto del título (125 mg, rendimiento 94%).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,71 - 1,85 (2H, m), 1,88 - 2,02 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,15 - 3,31 (4H, m), 5,99 (1H, t, J = 2,6 Hz), 7,14 - 7,23 (3H, m), 7,23 - 7,33 (3H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,2 Hz),

MS (ESI+): 329 (M+H).

Ejemplo de referencia 17

(2-Metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-ilideno)acetonitrilo



5 A una suspensión de cianometilfosfonato de dietilo (393 mg, 2,22 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió hidruro de sodio al 65% (66,0 mg, 1,79 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esto se le añadió una disolución de 2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-ona (300 mg, 1,48 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se le añadieron cianometilfosfonato de dietilo (131 mg, 0,74 mmol) e hidruro de sodio al 65% (16,0 mg, 0,43 mmol), y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (181 mg, rendimiento 54%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,91 (3H, s), 3,27 (4H, s), 5,60 - 5,63 (1H, m), 7,46 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 8,2$ Hz),

15 punto de fusión: 194 - 195°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 227 (M+H),

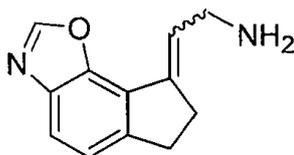
Análisis elemental: para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$

Calc. (%): C, 69,00; H, 4,45; N, 12,38

Encontrado (%): C, 68,76; H, 4,19; N, 12,40.

20 Ejemplo de referencia 18

2-(6,7-Dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etanamina

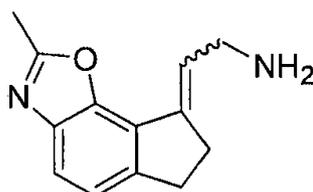


25 A una disolución de (6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)acetonitrilo (210 mg, 1,07 mmol) en etanol (8 ml) se le añadieron cobalto Raney (2 g) y disolución 2N de amoníaco/etanol (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración usando celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano=50/50→100/0) para dar el compuesto del título (60,2 mg, rendimiento 28%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,83 - 2,91 (2H, m), 3,14 - 3,21 (2H, m), 3,55 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 6,38 - 6,47 (1H, m), 7,24 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,10 (1H, s), oculto (2H).

30 Ejemplo de referencia 19

2-(2-Metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etanamina

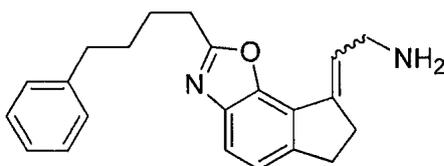


5 A una disolución de (2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno) acetonitrilo (290 mg, 1,38 mmol) en etanol (8 ml) se le añadieron cobalto Raney (3 g) y disolución 2N de amoníaco/etanol (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración usando celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. El compuesto del título obtenido se usó para la reacción de los Ejemplos 3 y 5 sin purificación adicional.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.65 (3H, s), 2.77 - 2.89 (2H, m), 3.08 - 3.17 (2H, m), 3.52 (2H, d, J = 6.9 Hz), 6.35 - 6.43 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.0 Hz), oculto (2H).

Ejemplo de referencia 20

2-[2-(4-Fenilbutil)-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno]etanamina

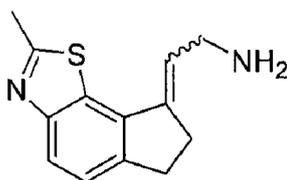


10 A una disolución de [2-(4-fenilbutil)-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno]acetonitrilo (125 mg, 0,382 mmol) en etanol (2,4 ml) se le añadieron cobalto Raney (1,2 g) y disolución 2N de amoníaco/etanol (1,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración usando celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. El compuesto del título obtenido se usó para la reacción de los Ejemplos 6 y 7 sin purificación adicional.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,73 - 1,85 (2H, m), 1,87 - 2,01 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,80 - 2,90 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,11 - 3,19 (2H, m), 3,54 (2H, d, J = 7,1 Hz), 6,33 - 6,42 (1H, m), 7,14 - 7,22 (4H, m), 7,22 - 7,32 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,0 Hz), oculto (2H).

Ejemplo de referencia 21

20 2-(2-Metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-ilideno)etanamina

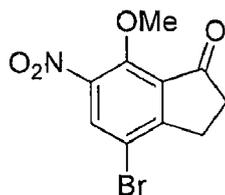


25 (2-Metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-ilideno)acetonitrilo (170 mg, 0,75 mmol) se disolvió en disolución 2N de amoníaco/metanol (30 ml), se añadió cobalto Raney (1,7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración usando celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. El compuesto del título obtenido se utilizó para la reacción del Ejemplo 8 sin purificación adicional.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,79 - 2,96 (5H, m), 3,08 - 3,21 (2H, m), 4,13 (2H, d, J = 6,6 Hz), 6,01 - 6,12 (1H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,2 Hz), oculto (2H).

Ejemplo de referencia 22

30 4-Bromo-7-metoxi-6-nitroindan-1-ona



35 Se disolvieron 4-bromo-7-hidroxi-6-nitroindan-1-ona (8,07 g, 29,7 mmol) y 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (5,33 ml, 35,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml), se añadió yodometano (18,5 ml, 297 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. A la disolución de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo con éter dietílico, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre

sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=30/70→60/40) para dar el compuesto del título (6,70 g, rendimiento 79%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,78 - 2,86 (2H, m), 3,07 - 3,15 (2H, m), 4,13 (3H, s), 8,16 (1H, s),

5 punto de fusión: 138 - 139°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 286 (M+H),

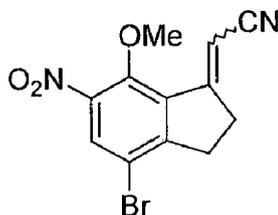
Análisis elemental: para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}_4\text{Br}$

Calc. (%): C, 41,98; H, 2,82; N, 4,90

Encontrado (%): C, 41,98; H, 2,76; N, 4,82.

10 Ejemplo de referencia 23

(4-Bromo-7-metoxi-6-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)acetonitrilo



15 A una suspensión de hidruro de sodio al 60% (1,03 g, 25,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió cianometilfosfonato de dietilo 4,52 ml, 28,0 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. A eso se le añadió una disolución de 4-bromo-7-metoxi-6-nitroindan-1-ona (6,67 g, 23,3 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), y la mezcla se siguió agitando durante 30 min. más. A la mezcla de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por
20 cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90→40/60) para dar el compuesto del título (5.54 g, rendimiento 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,09 - 3,25 (4H, m), 3,94 (3H, s), 6,27 (1H, t, $J = 2,6$ Hz), 8,03 (1H, s),

punto de fusión: 156 - 158°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

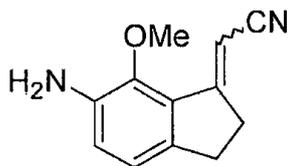
Análisis elemental: para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$

Calc. (%): C, 46,63; H, 2,93; N, 9,06

25 Encontrado (%): C, 46,66; H, 2,86; N, 9,09.

Ejemplo de referencia 24

(6-Amino-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)acetonitrilo



30 Se disolvieron (4-bromo-7-metoxi-6-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)acetonitrilo (47,0 mg, 0,152 mmol) y trietilamina (22,3 μl , 0,160 mmol) en acetato de etilo (1,5 ml), se añadió un polvo de paladio al 10% sobre carbono (10 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración usando celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (30,4 mg, rendimiento 100%).

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,94 - 3,01 (2H, m), 3,04 - 3,11 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,78 (2H, brs), 6,11 (1H, t, $J = 2,6$ Hz), 6,81 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 8,0$ Hz),

punto de fusión: 140 - 142°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 201 (M+H),

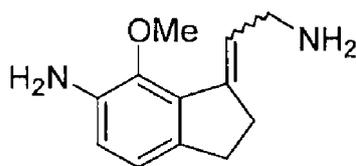
Análisis elemental: para C₁₂H₁₂N₂O

Calc. (%): C, 71,98; H, 6,04; N, 13,99

5 Encontrado (%): C, 71,60; H, 6,14; N, 13,94.

Ejemplo de referencia 25

3-(2-Aminoetilideno)-4-metoxiindan-5-amina

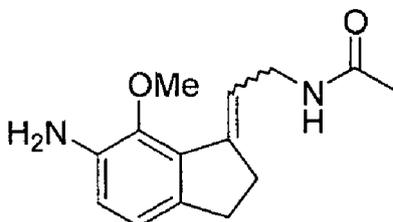


10 A una disolución de (6-amino-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)acetonitrilo (15,2 mg, 0,076 mmol) en etanol (0,5 ml) se le añadieron cobalto Raney (150 mg) y disolución 2N de amoníaco/etanol (0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración usando celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (15,3 mg, rendimiento 99%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,67 - 2,75 (2H, m), 2,84 - 2,94 (2H, m), 3,48 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,72 (2H, brs), 3,77 (3H, s), 6,34 - 6,44 (1H, m), 6,62 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,81 (1H, d, J = 7,7 Hz), oculto (2H).

15 Ejemplo de referencia 26

N-[2-(6-Amino-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)etil]acetamida



20 Se disolvieron 3-(2-aminoetilideno)-4-metoxiindan-5-amina (15,3 mg, 0,076 mmol) y trietilamina (21,2 μl, 0,152 mmol) en tetrahidrofurano (0,9 ml), se añadió una disolución de anhídrido acético (7,18 μl, 0,076 mmol) en tetrahidrofurano (0,1 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. A la disolución de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol=100/0→90/10) para dar el compuesto del título (16,2 mg, rendimiento 87%).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,01 (3H, s), 2,70 - 2,80 (2H, m), 2,85 - 2,96 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,01 - 4,09 (2H, m), 5,52 (1H, brs), 6,25 - 6,33 (1H, m), 6,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,0 Hz), oculto (2H).

punto de fusión: 105 - 107°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 247 (M+H),

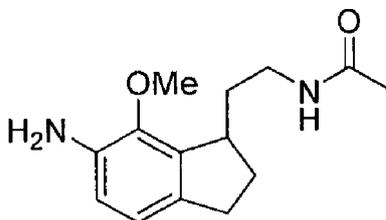
Análisis elemental: para C₁₄H₁₈N₂O₂

30 Calc. (%): C, 68,27; H, 7,37; N, 11,37

Encontrado (%): C, 67,93; H, 7,25; N, 11,10.

Ejemplo de referencia 27

N-[2-(6-Amino-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etil]acetamida



5 Se disolvió N-[2-(6-amino-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)etil]acetamida (2,62 g, 10,7 mmol) en metanol (50 ml), se añadió un polvo de paladio al 10% sobre carbono (500 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración usando, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,56 g, rendimiento 96%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,68 - 1,93 (3H, m), 1,95 (3H, s), 2,16 - 2,31 (1H, m), 2,65 - 2,79 (1H, m), 2,81 - 2,96 (1H, m), 3,09 - 3,24 (1H, m), 3,28 - 3,50 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,91 (2H, brs), 5,71 (1H, brs), 6,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,0 Hz),

punto de fusión: 130 - 132°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 249 (M+H),

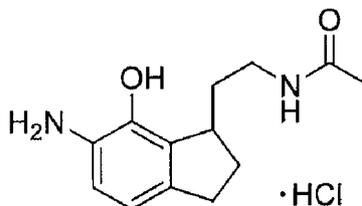
Análisis elemental: para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

Calc. (%): C, 67,71; H, 8,12; N, 11,28

15 Encontrado (%): C, 67,56; H, 8,01; N, 11,27.

Ejemplo de referencia 28

Hidrocloreto de N-[2-(6-amino-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etil]acetamida



20 A una disolución de N-[2-(6-amino-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etil]acetamida (2,56 g, 10,3 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadió una disolución de tribromuro de boro en diclorometano (1M, 22,7 ml, 22,7 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A la disolución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (80 ml), se añadió una disolución de tribromuro de boro en diclorometano (1M, 22,7 ml, 22,7 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A la disolución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida.

30 El residuo se disolvió en acetato de etilo y se convirtió a hidrocloreto con disolución 4N de ácido clorhídrico/acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,51 g, rendimiento 90%).

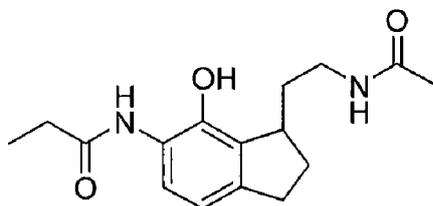
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,31 - 1,46 (1H, m), 1,68 - 1,86 (3H, m), 1,80 (3H, s), 1,99 - 2,14 (1H, m), 2,64 - 2,77 (1H, m), 2,80 - 2,95 (1H, m), 3,04 - 3,13 (1H, m), 3,37 - 3,50 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,09 (1H, brs), 9,87 (3H, brs), 10,14 (1H, brs),

MS (ESI+): 235 (M+H).

35

Ejemplo de referencia 29

N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}propanamida



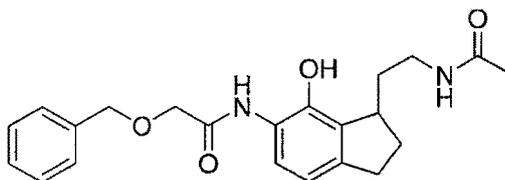
5 Se disolvió hidrocloreto de N-[2-(6-amino-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etil]acetamida (100 mg, 0,369 mmol) en piridina (4 ml), se añadió anhídrido propiónico (52,1 μ l, 0,406 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió agua a la disolución de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol=100/0 \rightarrow 90/10) para dar el compuesto del título (94,5 mg, rendimiento 88%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,73 - 1,87 (3H, m), 2,02 (3H, s), 2,16 - 2,31 (1H, m), 2,48 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,67 - 2,79 (1H, m), 2,88 - 3,03 (1H, m), 3,15 - 3,29 (1H, m), 3,29 - 3,43 (2H, m), 6,29 (1H, brs), 6,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,82 (1H, brs), 9,77 (1H, brs),

MS (ESI+): 291 (M+H).

Ejemplo de referencia 30

N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}-2-(benciloxi) acetamida



15 Se disolvió hidrocloreto de N-[2-(6-amino-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etil]acetamida (251 mg, 0,928 mmol) en piridina (10 ml), se añadió cloruro de (benciloxi)acetilo (160 μ l, 1,01 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió agua a la disolución de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=80/20 \rightarrow 100/0) para dar el compuesto del título (285 mg, rendimiento 80%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,76 - 1,89 (3H, m), 2,00 (3H, s), 2,15 - 2,33 (1H, m), 2,66 - 2,82 (1H, m), 2,89 - 3,06 (1H, m), 3,10 - 3,30 (1H, m), 3,33 - 3,48 (2H, m), 4,14 (2H, s), 4,69 (2H, s), 6,17 (1H, brs), 6,73 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,03 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,33 - 7,46 (5H, m), 8,65 (1H, s), 9,71 (1H, s).

MS (ESI+): 383 (M+H),

25 Ejemplo de referencia 31

N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}-2-metilpropanamida



30 Se disolvió hidrocloreto de N-[2-(6-amino-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etil]acetamida (100 mg, 0,369 mmol) en piridina (4 ml), se añadió cloruro de isobutirilo (42,5 μ l, 0,406 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadió agua a la disolución de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol=100/0 \rightarrow 95/5) para dar el compuesto del título (118 mg, rendimiento 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,08 - 1,34 (6H, m), 1,61 - 1,88 (2H, m), 1,90 - 2,09 (4H, m), 2,10 - 2,35 (1H, m), 2,52 - 2,78 (2H, m), 2,83 - 3,24 (2H, m), 3,26 - 3,58 (2H, m), 6,58 (1H, s), 6,68 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,33 (1H, brs), oculto (1H),

MS (ESI+): 305 (M+H).

5 Ejemplo de referencia 32

N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}-2,2,2-trifluoroacetamida



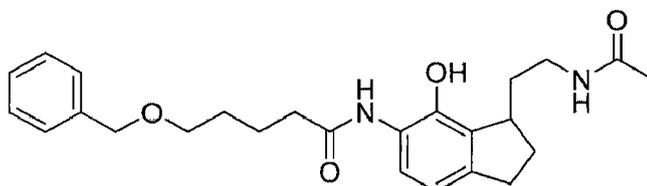
10 Se disolvió hidrocloreto de N-[2-(6-amino-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etil]acetamida (100 mg, 0,369 mmol) en piridina (4 ml), se añadió anhídrido trifluoroacético (56,1 μl , 0,406 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió agua a la disolución de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=30/70 \rightarrow 80/20) para dar el compuesto del título (27,8 mg, rendimiento 23%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,66 - 1,92 (3H, m), 2,13 (3H, s), 2,17 - 2,32 (1H, m), 2,68 - 2,80 (1H, m), 2,87 - 3,03 (2H, m), 3,31 - 3,42 (1H, m), 3,62 - 3,78 (1H, m), 6,10 (1H, brs), 6,77 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,80 (1H, s), 10,83 (1H, s),

MS (ESI+): 331 (M+H).

Ejemplo de referencia 33

N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}-5-(benciloxi) pentanamida



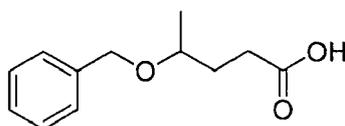
20 Se disolvió hidrocloreto de N-[2-(6-amino-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etil]acetamida (162 mg, 0,600 mmol) en piridina (10 ml), se añadió cloruro de 5-(benciloxi)pentanoílo (150 mg, 0,662 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=80/20 \rightarrow 100/0) para dar el compuesto del título (105 mg, rendimiento 41%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,70 - 1,95 (7H, m), 1,99 (3H, s), 2,13 - 2,30 (1H, m), 2,50 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,64 - 2,76 (1H, m), 2,86 - 3,02 (1H, m), 3,07 - 3,22 (1H, m), 3,30 - 3,47 (2H, m), 3,58 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 4,51 (2H, s), 6,29 (1H, brs), 6,61 - 6,66 (1H, m), 6,68 - 6,73 (1H, m), 7,26 - 7,38 (5H, m), 8,02 - 8,17 (1H, m), 9,80 (1H, s),

MS (ESI+): 425 (M+H).

Ejemplo de referencia 34

30 Ácido 4-(benciloxi)pentanoico



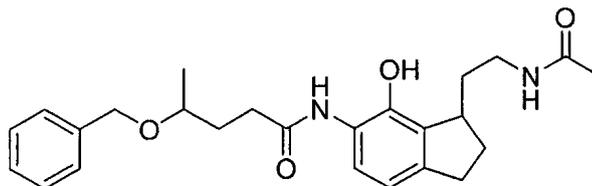
A una disolución de 4-(benciloxi)pentan-1-ol (350 mg, 1,80 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió reactivo Jones (1,9 M, 1,9 ml, 3,6 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió sulfito de sodio a la disolución de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. La disolución acuosa residual se lavó con

acetato de etilo, se acidificó con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=20/80→40/60) para dar el compuesto del título (236 mg, rendimiento 63%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,80 - 1,91 (2H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,51 - 3,65 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,59 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,23-7,37 (5H, m), oculto (1H).

Ejemplo de referencia 35

N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}-4-(benciloxi) pentanamida



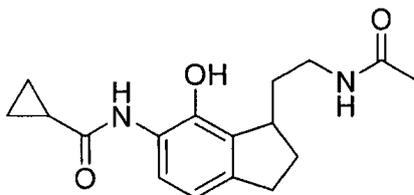
- 10 Se disolvió ácido 4-(benciloxi)pentanoico (230 mg, 1,10 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadieron cloruro de oxalilo (90 μl , 1,05 mmol) y dimetilformamida (10 μl) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con diclorometano (1 ml). Esto se añadió a una disolución de hidrocloreto de N-[2-(6-amino-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etil]acetamida (244 mg, 0,903 mmol) en piridina (10 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=80/20→100/0) para dar el compuesto del título (220 mg, rendimiento 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,72 - 2,08 (8H, m), 2,13 - 2,30 (1H, m), 2,55 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,64 - 2,76 (1H, m), 2,85 - 3,01 (1H, m), 3,04 - 3,22 (1H, m), 3,29 - 3,50 (2H, m), 3,61 - 3,75 (1H, m), 4,41 (1H, dd, J = 11,3, 1,8 Hz), 4,66 (1H, d, J = 11,3 Hz), 6,25 (1H, brs), 6,52 - 6,66 (2H, m), 7,22 - 7,38 (5H, m), 8,21 (1H, brs), 9,72 (1H, s),

- 20 MS (ESI+): 425 (M+H).

Ejemplo de referencia 36

N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il} ciclopropanocarboxamida



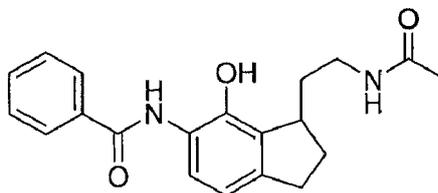
- 25 Se disolvió hidrocloreto de N-[2-(6-amino-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etil]acetamida (100 mg, 0,369 mmol) en piridina (4 ml), se añadió cloruro de ciclopropilcarbonilo (36,8 μl , 0,406 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadió agua a la disolución de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol=100/0→95/5) para dar el compuesto del título (119 mg, rendimiento 100%).

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,77 - 0,94 (2H, m), 0,97 - 1,13 (2H, m), 1,20 - 1,33 (1H, m), 1,52 - 1,85 (2H, m), 1,90 - 2,10 (4H, m), 2,10 - 2,32 (1H, m), 2,63 - 2,78 (1H, m), 2,84 - 3,01 (1H, m), 3,02 - 3,19 (1H, m), 3,20 - 3,54 (2H, m), 6,58 (1H, s), 6,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,44-8,90 (1H, m), oculto (1H),

MS (ESI+): 303 (M+H).

Ejemplo de referencia 37

N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}benzamida



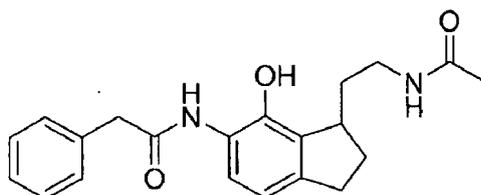
5 Se disolvió hidrocloreto de N-[2-(6-amino-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etil]acetamida (100 mg, 0,369 mmol) en piridina (4 ml), se añadió cloruro de benzoilo (47,1 μ l, 0,406 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió agua a la disolución de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=80/20 \rightarrow 100/0) para dar el compuesto del título (111 mg, rendimiento 89%).

10 1 H-NMR (CDCl₃) δ : 1,72 - 1,93 (3H, m), 2,05 (3H, s), 2,17 - 2,36 (1H, m), 2,68 - 2,84 (1H, m), 2,91 - 3,07 (1H, m), 3,19 - 3,47 (3H, m), 6,14 - 6,32 (1H, m), 6,79 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,45 - 7,62 (4H, m), 7,93 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,49 (1H, brs), 9,97 (1H, brs),

MS (ESI+): 339 (M+H).

Ejemplo de referencia 38

N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}-2-fenilacetamida



15 Se disolvió hidrocloreto de N-[2-(6-amino-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etil]acetamida (100 mg, 0,369 mmol) en piridina (4 ml), se añadió cloruro de fenilacetilo (53,5 μ l, 0,406 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió agua a la disolución de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=80/20 \rightarrow 100/0) para dar el compuesto del título (31,0 mg, rendimiento 24%).

20 1 H-NMR (CDCl₃) δ : 1,71 - 1,85 (3H, m), 1,99 (3H, s), 2,12 - 2,27 (1H, m), 2,63 - 2,76 (1H, m), 2,84 - 3,00 (1H, m), 3,11 - 3,25 (1H, m), 3,29 - 3,41 (2H, m), 3,78 (2H, s), 6,16 (1H, brs), 6,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,28 - 7,44 (5H, m), 7,51 (1H, brs), 9,58 (1H, brs).

MS (ESI+): 353 (M+H).

25 Ejemplo de referencia 39

N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}-3-fenilpropanamida



30 Se disolvió hidrocloreto de N-[2-(6-amino-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etil]acetamida (100 mg, 0,369 mmol) en piridina (4 ml), se añadió cloruro de 3-fenilpropionilo (60,3 μ l, 0,406 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió agua a la disolución de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=80/20 \rightarrow 100/0) para dar el compuesto del título (74,4 mg, rendimiento 55%).

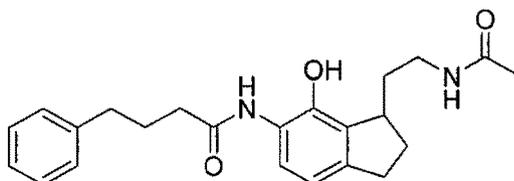
ES 2 523 410 T3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,69 - 1,86 (3H, m), 2,00 (3H, s), 2,13 - 2,32 (1H, m), 2,66 - 2,78 (3H, m), 2,86 - 3,01 (1H, m), 3,06 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,13 - 3,27 (1H, m), 3,28 - 3,42 (2H, m), 6,31 (1H, brs), 6,68 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,17 - 7,35 (5H, m), 7,86 (1H, brs), 9,68 (1H, s),

MS (ESI+): 367 (M+H).

5 Ejemplo de referencia 40

N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}-4-fenilbutanamida



10 Se disolvió hidrocloreto de N-[2-(6-amino-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etil]acetamida (100 mg, 0,369 mmol) en piridina (4 ml), se añadió cloruro de 4-fenilbutanoilo (74,1 mg, 0,406 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió agua a la disolución de reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=80/20→100/0) para dar el compuesto del título (96,8 mg, rendimiento 69%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,73 - 1,88 (3H, m), 2,01 (3H, s), 2,06 - 2,31 (3H, m), 2,43 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,68 - 2,79 (3H, m), 2,89 - 3,03 (1H, m), 3,16 - 3,44 (3H, m), 6,16 - 6,30 (1H, m), 6,72 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,18 - 7,24 (3H, m), 7,27 - 7,34 (2H, m), 7,65 (1H, brs), 9,73 (1H, s),

MS (ESI+): 381 (M+H).

Ejemplo de referencia 41

N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}-5-piridin-2-ilpentanamida



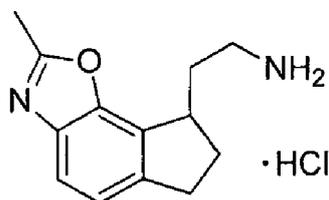
20 A ácido 5-piridin-2-ilpentanoico (72,8 mg, 0,406 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (0,4 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. Se evaporó el cloruro de tionilo a presión reducida, y el residuo se diluyó con piridina (2 ml). La mezcla se añadió a una disolución de hidrocloreto de N-[2-(6-amino-7- hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etil]acetamida (100 mg, 0,369 mmol) en piridina (2 ml) bajo enfriamiento con hielo y se agitó durante 15 min. Se añadió agua, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol=100/0→90/10) para dar el compuesto del título (37,7 mg, rendimiento 26%).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,71 - 1,92 (7H, m), 1,98 (3H, s), 2,14 - 2,30 (1H, m), 2,49 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,65 - 2,79 (1H, m), 2,79 - 3,03 (3H, m), 3,07 - 3,24 (1H, m), 3,29 - 3,49 (2H, m), 6,35 (1H, brs), 6,70 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,03 - 7,20 (3H, m), 7,56 - 7,65 (1H, m), 8,47 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 8,71 (1H, brs), oculto (1H).

MS (ESI+): 396 (M+H).

Ejemplo de referencia 42

Hidrocloruro de 2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etanamina



5 Se disolvió 2-(2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etanamina (610 mg, 2,85 mmol) en metanol (20 ml), se añadió un polvo de paladio al 10% sobre carbono (61 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración usando celite, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se convirtió a hidrocloreuro con disolución 4N de ácido clorhídrico/acetato de etilo, y el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación por recristalización (acetato de etilo/metanol) proporcionó el compuesto del título (105 mg, rendimiento 15%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,68 - 1,87 (2H, m), 2,25 - 2,43 (2H, m), 2,58 (3H, s), 2,81 - 3,08 (4H, m), 3,39 - 3,53 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,04 (3H, brs),

MS (ESI+): 217 (M+H),

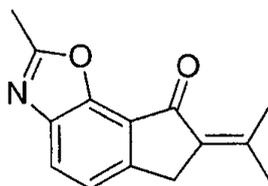
Análisis elemental: para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{ClO} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$

Calc. (%): C, 59,24; H, 6,95; N, 10,63

15 Encontrado (%): C, 59,18; H, 6,77; N, 10,39.

Ejemplo de referencia 43

2-Metil-7-(1-metiletilideno)-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ona



20 2-Metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ona (1,87 g, 10,0 mmol), acetona (3,68 ml, 50,0 mmol) y alúmina B de ICN (fabricada por ICN, Akt, 1, 20 g) se suspendieron en tetrahidrofurano (50 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 9 h. Se añadió acetona (3,68 ml, 50,0 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 12 h. La disolución de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90→50/50) para dar el compuesto del título (742 mg, rendimiento 33%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,03 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,71 (3H, s), 3,77 (2H, s), 7,36 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,0 Hz),

punto de fusión: 156 - 159°C (recristalizado a partir de acetato de etilo/hexano),

MS (ESI+): 228 (M+H),

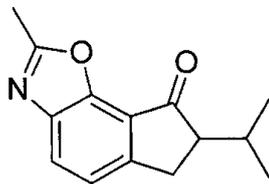
Análisis elemental: para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

30 Calc. (%): C, 73,99; H, 5,76; N, 6,16

Encontrado (%): C, 73,91; H, 5,69; N, 6,10.

Ejemplo de referencia 44

7-Isopropil-2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ona



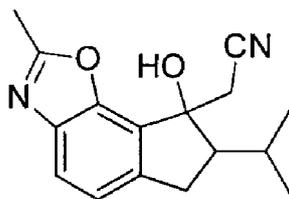
5 A una disolución de 2-metil-7-(1-metiletilideno)-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3] oxazol-8-ona (677 mg, 2,98 mmol) en metanol/acetato de etilo (5/15 ml) se le añadió un polvo de paladio sobre carbono (68 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (662 mg, rendimiento 97%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,83 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,07 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,39 - 2,53 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,74 - 2,82 (1H, m), 3,06 (1H, dd, J = 17,6, 3,9 Hz), 3,28 (1H, dd, J = 17,6, 8,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,0 Hz),

MS (ESI+): 230 (M+H).

Ejemplo de referencia 45

(8-Hidroxi-7-isopropil-2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)acetonitrilo



15 A una disolución de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (917 mg, 5,68 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió disolución 1,6M de butil-litio/hexano (3,55 ml, 5,68 mmol) a -78°C , y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió allí una disolución de acetonitrilo (313 μl , 5,95 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. Luego se añadió una disolución de 7-isopropil-2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3] oxazol-8-ona (650 mg, 2,84 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). Después de agitar durante 30 min, la disolución de reacción se diluyó con disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=20/80 \rightarrow 100/0) para dar el compuesto del título (614 mg, rendimiento 80%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,03 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,21 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,06 - 2,18 (1H, m), 2,19 (1H, brs), 2,46 (1H, q, J = 7,9 Hz), 2,66 (3H, s), 2,96 (1H, dd, J = 15,9, 8,2 Hz), 3,16 - 3,30 (2H, m), 3,55 (1H, d, J = 16,8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,0 Hz).

punto de fusión: 149 - 152 $^\circ\text{C}$ (recristalizado a partir de acetato de etilo/hexano),

MS (ESI+): 271 (M+H),

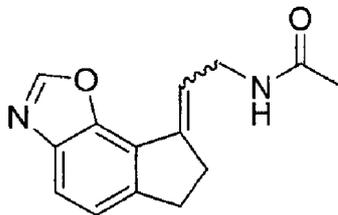
30 Análisis elemental: para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$

Calc. (%): C, 71,09; H, 6,71; N, 10,36

Encontrado (%): C, 71,00; H, 6,79; N, 10,35.

Ejemplo 1

N-[2-(6,7-Dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etil]acetamida



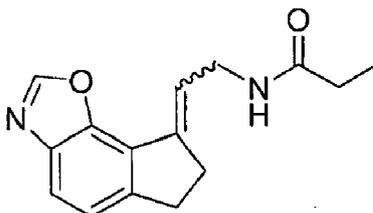
5 Se disolvió 2-(6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etanamina (30,0 mg, 0,148 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), trietilamina (31,0 μ l, 0,222 mmol) y se añadió anhídrido acético (16,8 μ l, 0,178 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. A la disolución de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol=100/0 \rightarrow 95/5) para dar el compuesto del título (19,0 mg, rendimiento 53%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,03 (3H, s), 2,87 - 2,96 (2H, m), 3,14 - 3,24 (2H, m), 4,10 (2H, dd, J = 6,9, 5,8 Hz), 5,62 (1H, brs), 6,28 - 6,37 (1H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,09 (1H, s),

MS (ESI+): 243 (M+H).

Ejemplo 2

N-[2-(6,7-Dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etil]propionamida



15 Se disolvió 2-(6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etanamina (30,0 mg, 0,148 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), se añadieron trietilamina (31,0 μ l, 0,222 mmol) y anhídrido propiónico (22,8 μ l, 0,178 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. A la disolución de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=50/50 \rightarrow 100/0) para dar el compuesto del título (33,9 mg, rendimiento 89%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,26 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,87 - 2,98 (2H, m), 3,14 - 3,24 (2H, m), 4,11 (2H, t, J = 6,3 Hz), 5,59 (1H, brs), 6,26 - 6,37 (1H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,09 (1H, s), punto de fusión: 148 - 150°C (recristalizado a partir de acetato de etilo), MS (ESI+): 257 (M+H),

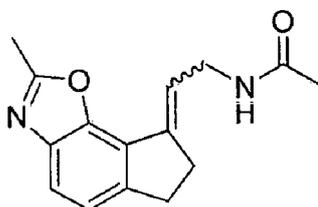
25 Análisis elemental: para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$

Calc. (%): C, 70,29; H, 6,29; N, 10,93

Encontrado (%): C, 69,97; H, 6,28; N, 10,96.

Ejemplo 3

N-[2-(2-Metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etil]acetamida



30

La mitad de la cantidad de 2-(2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno) etanamina obtenida en el Ejemplo de referencia 19 se disolvió en tetrahidrofurano (6,9 ml), se añadieron trietilamina (144 μ l, 1,04 mmol) y anhídrido acético (78,3 μ l, 0,828 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. A la disolución de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol=100/0 \rightarrow 95/5) para dar el compuesto del título (171 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,04 (3H, s), 2,67 (3H, s), 2,86 - 2,95 (2H, m), 3,12 - 3,21 (2H, m), 4,05 - 4,14 (2H, m), 5,58 (1H, brs), 6,22 - 6,35 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz),

punto de fusión: 188 - 190°C (recristalizado a partir de acetato de etilo),

MS (ESI+): 257 (M+H),

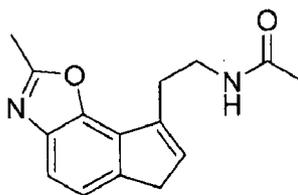
Análisis elemental: para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$

Calc. (%): C, 70,29; H, 6,29; N, 10,93

Encontrado (%): C, 70,17; H, 6,17; N, 10,54.

Ejemplo 4

N-[2-(2-Metil-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida



Se disolvió N-[2-(2-Metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etil]acetamida (63,5 mg, 0,248 mmol) en tolueno (2,5 ml), se añadió ácido sulfúrico (24,3 μ l, 0,248 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 5 h. A la disolución de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol=100/0 \rightarrow 90/10) para dar el compuesto del título (40,0 mg, rendimiento 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,95 (3H, s), 2,68 (3H, s), 3,03 (2H, dt, J = 6,7, 1,5 Hz), 3,43 - 3,54 (2H, m), 3,64 - 3,76 (2H, m), 5,56 (1H, brs), 6,36 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,0 Hz),

punto de fusión: 154 - 156°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI +): 257 (M+H),

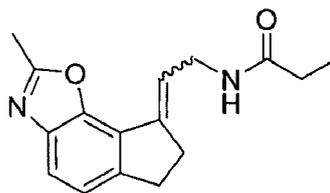
Análisis elemental: para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$

Calc. (%): C, 70,29; H, 6,29; N, 10,93

Encontrado (%): C, 70,16; H, 6,27; N, 11,03.

Ejemplo 5

N-[2-(2-Metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etil]propionamida



La mitad de la cantidad de 2-(2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno) etanamina obtenida en el Ejemplo de referencia 19 se disolvió en tetrahidrofurano (6,9 ml), se añadieron trietilamina (144 μ l, 1,04 mmol) y anhídrido propiónico (106 μ l, 0,828 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. A la

disolución de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=50/50→100/0) para dar el compuesto del título (140 mg).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,26 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,67 (3H, s), 2,85 - 2,95 (2H, m), 3,11 - 3,22 (2H, m), 4,11 (2H, t, J = 6,3 Hz), 5,61 (1H, brs), 6,23 - 6,32 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,0 Hz), punto de fusión: 214 - 216°C (recristalizado a partir de acetato de etilo), MS (ESI+): 271 (M+H),

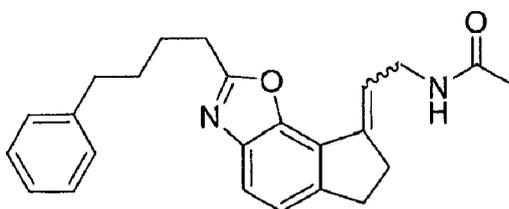
Análisis elemental: para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$

Calc. (%): C, 71,09; H, 6,71; N, 10,36

- 10 Encontrado (%): C, 71,03; H, 6,65; N, 10,09.

Ejemplo 6

N-{2-[2-(4-Fenilbutil)-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno]etil} acetamida



- 15 La mitad de la cantidad de 2-[2-(4-fenilbutil)-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno]etanamina obtenida en el Ejemplo de referencia 20 se disolvió en tetrahidrofurano (1,9 ml), se añadieron trietilamina (40,0 μl , 0,287 mmol) y anhídrido acético (21,7 μl , 0,229 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. A la disolución de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=50/50→100/0) para dar el compuesto del título (43,0 mg).

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,72 - 1,85 (2H, m), 1,88 - 2,01 (2H, m), 2,03 (3H, s), 2,70 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,84 - 2,94 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,11 - 3,21 (2H, m), 4,05 - 4,14 (2H, m), 5,60 (1H, brs), 6,20 - 6,31 (1H, m), 7,12 - 7,22 (4H, m), 7,23 - 7,33 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,0 Hz),

punto de fusión: 113 - 115°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

- 25 MS (ESI+): 375 (M+H),

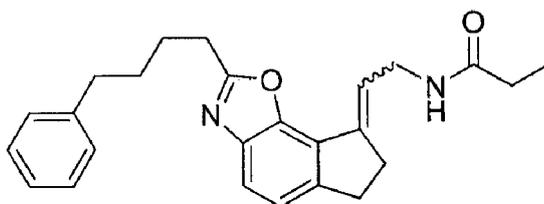
Análisis elemental: para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

Calc. (%): C, 76,98; H, 7,00; N, 7,48

Encontrado (%): C, 76,81; H, 6,99; N, 7,55.

Ejemplo 7

- 30 N-{2-[2-(4-Fenilbutil)-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno]etil}propionamida



- 35 La mitad de la cantidad de 2-[2-(4-fenilbutil)-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno]etanamina obtenida en el Ejemplo de referencia 20 se disolvió en tetrahidrofurano (1,9 ml), se añadieron trietilamina (40,0 μl , 0,287 mmol) y anhídrido propiónico (29,4 μl , 0,229 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. A la disolución de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=30/70→70/30) para dar el compuesto del título (45,1 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,71 - 1,85 (2H, m), 1,88 - 2,04 (2H, m), 2,25 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85 - 2,95 (2H, m), 2,99 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,10 - 3,21 (2H, m), 4,07 - 4,15 (2H, m), 5,55 (1H, brs), 6,21 - 6,31 (1H, m), 7,13 - 7,22 (4H, m), 7,22 - 7,32 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,0 Hz),

punto de fusión: 111 - 113°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 389 (M+H),

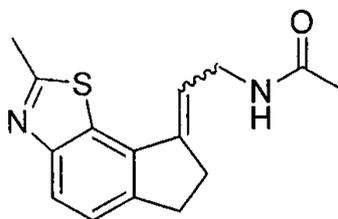
Análisis elemental: para C₂₅H₂₈N₂O₂

Calc. (%): C, 77,29; H, 7,26; N, 7,21

10 Encontrado (%): C, 77,10; H, 7,28; N, 7,35.

Ejemplo 8

N-[2-(2-Metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-ilideno)etil]acetamida



15 2-(2-Metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-ilideno)etanamina obtenida en el Ejemplo de referencia 21 se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), se añadieron trietilamina (314 µl, 2,25 mmol) y anhídrido acético (85 µl, 0,899 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la disolución de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol=100/0→95/5) para dar el compuesto del título (76,0 mg, rendimiento total del Ejemplo de referencia 17, 37%).

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,03 (3H, s), 2,87 (3H, s), 2,91-3,00 (2H, m), 3,13 - 3,21 (2H, m), 4,08 - 4,17 (2H, m), 5,57 (1H, brs), 5,80 - 5,91 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,2 Hz),

punto de fusión: 184 - 186°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 273 (M+H),

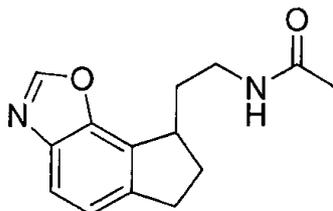
25 Análisis elemental: para C₁₅H₁₆N₂O₂

Calc. (%): C, 66,15; H, 5,92; N, 10,29

Encontrado (%): C, 65,91; H, 5,83; N, 10,30.

Ejemplo 9

N-[2-(7,8-Dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida



30 Se disolvió N-[2-(6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etil]acetamida (19,0 mg, 0,0784 mmol) en metanol (1 ml), se añadió un polvo de palado al 10% sobre carbono (10 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración usando celite, y el filtrado se concentró

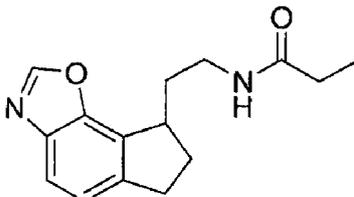
a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol=90/10) para dar el compuesto del título (16,0 mg, rendimiento 84%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,74 - 1,97 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,21 - 2,36 (1H, m), 2,39 - 2,54 (1H, m), 2,93 - 3,18 (2H, m), 3,27 - 3,41 (1H, m), 3,42 - 3,61 (2H, m), 5,56 (1H, brs), 7,23 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,03 (1H, s),

5 MS (ESI+): 245 (M+H).

Ejemplo 10

N-[2-(7,8-Dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]propionamida



10 Se disolvió N-[2-(6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etil]propionamida (28,7 mg, 0,112 mmol) en metanol (1,1 ml), se añadió un polvo de paladio al 10% sobre carbono (14 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración usando celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=50/50→100/0) para dar el compuesto del título (25,6 mg, rendimiento 88%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,16 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,75 - 1,99 (2H, m), 2,16 - 2,36 (3H, m), 2,38 - 2,53 (1H, m), 2,92 - 3,18 (2H, m), 3,28 - 3,42 (1H, m), 3,43 - 3,61 (2H, m), 5,55 (1H, brs), 7,23 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,03 (1H, s),

punto de fusión: 89 - 90°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 259 (M+H),

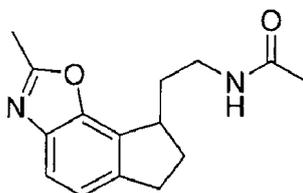
Análisis elemental: para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$

20 Calc. (%): C, 69,74; H, 7,02; N, 10,84

Encontrado (%): C, 69,68; H, 7,03; N, 10,98.

Ejemplo 11

N-[2-(2-Metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida



25 Se disolvió N-[2-(2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etil]acetamida (165 mg, 0,644 mmol) en metanol (6,4 ml), se añadió un polvo de paladio al 10% sobre carbono (82 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración usando celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol=100/0→95/5) para dar el compuesto del título (148 mg, rendimiento 89%).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,69 - 1,96 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,23 - 2,50 (2H, m), 2,63 (3H, s), 2,89 - 3,15 (2H, m), 3,28 - 3,56 (3H, m), 5,54 (1H, brs), 7,15 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,0$ Hz),

punto de fusión: 93 - 95°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 259 (M+H),

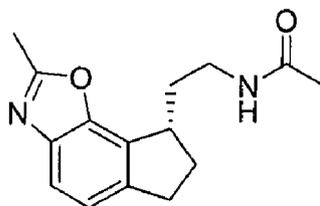
Análisis elemental: para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$

Calc. (%): C, 69,74; H, 7,02; N, 10,84

Encontrado (%): C, 69,77; H, 6,97; N, 10,95.

Ejemplo 12

(S)-N-[2-(2-Metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida



5

Se fraccionó N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida racémica (768 mg, 3,00 mmol) por cromatografía de líquidos de alta resolución (instrumento: Prep LC 2000 (fabricado por Nihon Waters K.K.), columna: CHIRALPAK AD (50 mmID x 500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.), fase móvil:

10 hexano/etanol/dietilamina=90/10/0,1, caudal: 60 ml/min, temperatura de la columna: 30°C, concentración de la muestra: 1,02 mg/ml, peso de inyección: 31 mg). Se concentró una fracción que contenía un compuesto ópticamente activo con un tiempo de retención más corto bajo condiciones de cromatografía de líquidos de alta resolución. El concentrado se redisolvió en etanol y se concentró hasta sequedad. Se añadió nuevamente hexano, y la mezcla se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (381 mg, 99,9% ee). Se midió el exceso enantiomérico (ee) por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (4,6 mmID x 250 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.), fase móvil: hexano/etanol/dietilamina=90/10/0,1, caudal: 0,5 ml/min, temperatura de columna: 30°C, concentración de la muestra: 0,65 mg/ml (hexano/etanol), volumen de inyección: 10 µl).

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,69 - 1,96 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,23 - 2,50 (2H, m), 2,63 (3H, s), 2,89 - 3,15 (2H, m), 3,28 - 3,56 (3H, m), 5,54 (1H, brs), 7,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,0 Hz) ,

20 punto de fusión: 111 - 113°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 259 (M+H),

[α]_D²⁰: -53. 4° (c 0.5035, metanol),

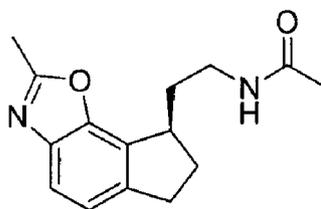
Análisis elemental: para C₁₅H₁₈N₂O₂

Calc. (%): C, 69,74; H, 7,02; N, 10,84

25 Encontrado (%): C, 69,53; H, 7,01; N, 10,96.

Ejemplo 13

(R)-N-[2-(2-Metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida



30 Por el método similar al Ejemplo 12, se fraccionó N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida racémica (768 mg, 3,00 mmol) por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (instrumento: Prep LC 2000 (fabricado por Nihon Waters K.K.), columna: CHIRALPAK AD (50 mmID x 500 mmL, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd.), fase móvil: hexano/etanol/dietilamina=90/10/0,1, caudal: 60 ml/min, temperatura de la columna: 30°C, concentración de la muestra: 1,02 mg/ml, peso de inyección: 31 mg). Se obtuvo un compuesto ópticamente activo (381 mg, 99,7% ee) con un tiempo de retención más largo bajo las condiciones de cromatografía de líquidos de alta resolución anteriormente mencionadas. Se midió el exceso enantiomérico (ee) por cromatografía de líquidos de alta resolución: CHIRALPAK AD (4,6 mmID x 250 mmL, fabricado por Daicel Chemical Industries,

35

Ltd.), fase móvil: hexano/etanol/dietilamina=90/10/0,1, caudal: 0,5 ml/min, temperatura de la columna: 30°C, concentración de la muestra: 0,65 mg/ml (hexano/etanol), volumen de inyección: 10 µl).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,69 - 1,96 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,23 - 2,50 (2H, m), 2,63 (3H, s), 2,89 - 3,15 (2H, m), 3,28 - 3,56 (3H, m), 5,54 (1H, brs), 7,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,0 Hz),

5 punto de fusión: 111 - 113°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 259 (M+H),

[α]_D²⁰: +50,7° (c 0,5125, metanol),

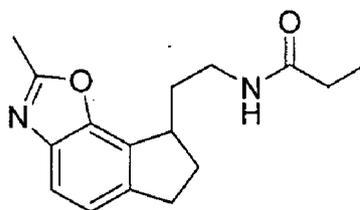
Análisis elemental: para C₁₅H₁₈N₂O₂

Calc. (%): C, 69,74; H, 7,02; N, 10,84

10 Encontrado (%): C, 69,61; H, 7,01; N, 10,89.

Ejemplo 14

N-[2-(2-Metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]propionamida



15 Se disolvió N-[2-(2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etil]propionamida (135 mg, 0,499 mmol) en metanol (5 ml), se añadió polvo de paladio al 10% sobre carbono (27 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración usando celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=50/50→100/0) para dar el compuesto del título (115 mg, rendimiento 85%).

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,16 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,70 - 1,98 (2H, m), 2,15 - 2,51 (4H, m), 2,63 (3H, s), 2,88 - 3,15 (2H, m), 3,28 - 3,56 (3H, m), 5,54 (1H, brs), 7,14 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,7 Hz),

punto de fusión: 111 - 113°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo)

MS (ESI+): 273 (M+H),

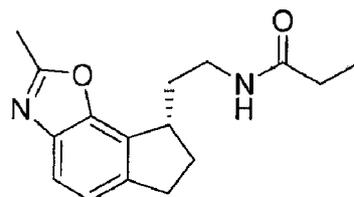
Análisis elemental: para C₁₆H₂₀N₂O₂, 1H₂O

Calc. (%): C, 70,10; H, 7,43; N, 10,22

25 Encontrado (%): C, 70,14; H, 7,28; N, 10,23.

Ejemplo 15

(S)-N-[2-(2-Metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]propionamida



30 Se fraccionó N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil] propionamida racémica (96 mg, 0,353 mmol) por cromatografía de líquidos de alta resolución (instrumento: Prep LC 2000 (fabricado por Nihon Waters K.K.), columna: CHIRALPAK AS (50 mmID x 500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.), fase móvil: hexano/etanol/dietilamina=94/6/0,1, caudal: 60 ml/min, temperatura de columna: 30°C, concentración de la muestra: 1,61 mg/ml, peso de inyección: 48 mg). Se concentró una fracción que contenía el compuesto ópticamente activo

con un tiempo de retención más corto bajo las condiciones de cromatografía de líquidos de alta resolución anteriormente mencionadas. El concentrado se redisolvió en etanol, y se concentró hasta sequedad. Se añadió nuevamente hexano, y la mezcla se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (46 mg, 99,9% ee). Se midió el exceso enantiomérico (ee) por cromatografía de líquidos de alta resolución (columna: CHIRALPAK AS (4,6 mmID x 250 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.), fase móvil: hexano/etanol/dietilamina=95/5/0,1, caudal: 0,5 ml/min, temperatura de columna: 30°C, concentración de la muestra: 0,62 mg/ml (hexano/etanol), volumen de inyección: 10 µl).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,16 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,70 - 1,98 (2H, m), 2,15 - 2,51 (4H, m), 2,63 (3H, s), 2,88 - 3,15 (2H, m), 3,28 - 3,56 (3H, m), 5,54 (1H, brs), 7,14 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,7 Hz),

10 punto de fusión: 129 - 131°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 273 (M+H),

[α]_D²⁰: -48,8° (c 0,535, metanol),

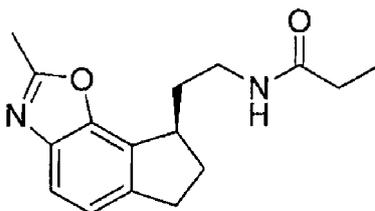
Análisis elemental: para C₁₆H₂₀N₂O₂

Calc. (%): C, 70,56; H, 7,40; N, 10,29

15 Encontrado (%): C, 70,40; H, 7,39; N, 10,34.

Ejemplo 16

(R)-N-[2-(2-Metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]propionamida



20 Por un método similar al Ejemplo 15, se fraccionó N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]propionamida racémica (96 mg, 0,353 mmol) por cromatografía de líquidos de alta resolución (instrumento: Prep LC 2000 (fabricado por Nihon Waters K.K.), columna: CHIRALPAK AS (50 mmID x 500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.), fase móvil: hexano/etanol/dietilamina=94/6/0,1, caudal: 60 ml/min, temperatura de la columna: 30°C, concentración de la muestra: 1,61 mg/ml, volumen de inyección: 48 mg). Se obtuvo un compuesto ópticamente activo (45 mg, 99,7%ee) con un tiempo de retención más corto bajo las condiciones de cromatografía de líquidos de alta resolución anteriormente mencionadas. Se midió el exceso enantiomérico (ee) por cromatografía de líquidos de alta resolución (columna: CHIRALPAK AS (4,6 mmID x 250 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.), fase móvil: hexano/etanol/dietilamina=95/5/0,1, caudal: 0,5 ml/min, temperatura de columna: 30°C, concentración de la muestra: 0,62 mg/ml (hexano/etanol), volumen de inyección: 10 µl).

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,16 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,70 - 1,98 (2H, m), 2,15 - 2,51 (4H, m), 2,63 (3H, s), 2,88 - 3,15 (2H, m), 3,28 - 3,56 (3H, m), 5,54 (1H, brs), 7,14 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,7 Hz),

punto de fusión: 129 - 131°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 273 (M+H),

[α]_D²⁰: +48,2° (c 0,550, metanol),

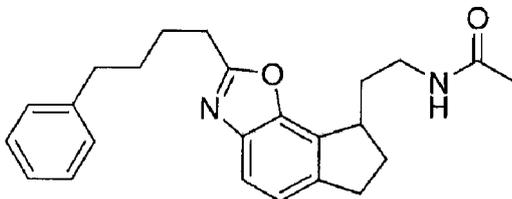
Análisis elemental: para C₁₆H₂₀N₂O₂

35 Calc. (%): C, 70,56; H, 7,40; N, 10,29

Encontrado (%): C, 70,30; H, 7,37; N, 10,31.

Ejemplo 17

N-{2-[2-(4-Fenilbutil)-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il]etil}acetamida



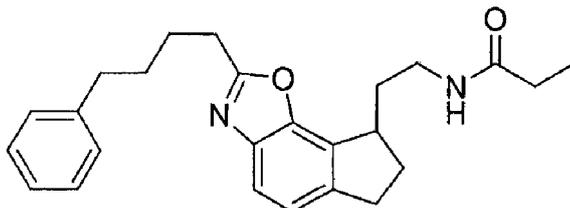
5 Se disolvió N-{2-[2-(4-fenilbutil)-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno]etil} acetamida (32,5 mg, 0,0868 mmol) en metanol (0,87 ml), se añadió paladio al 10% sobre carbono (6 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración usando celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (29,8 mg, rendimiento 91%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,70 - 2,01 (6H, m), 1,97 (3H, s), 2,16 - 2,32 (1H, m), 2,36 - 2,50 (1H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,90 - 3,13 (4H, m), 3,26 - 3,39 (1H, m), 3,41 - 3,54 (2H, m), 5,52 (1H, brs), 7,12 - 7,22 (4H, m), 7,23 - 7,31 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,0 Hz),

MS (ESI+): 377 (M+H).

Ejemplo 18

N-{2-[2-(4-Fenilbutil)-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il]etil} propionamida



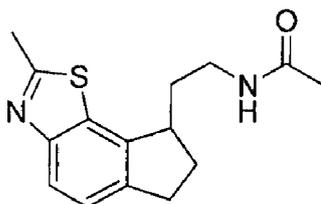
15 Se disolvió N-{2-[2-(4-fenilbutil)-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno]etil} propionamida (35,7 mg, 0,0919 mmol) en metanol (0,92 ml), se añadió paladio al 10% sobre carbono (7 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración usando celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=33/67) para dar el compuesto del título (31,2 mg, rendimiento 87%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,15 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,71 - 2,00 (6H, m), 2,13 - 2,30 (3H, m), 2,34 - 2,52 (1H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,89 - 3,15 (4H, m), 3,27 - 3,41 (1H, m), 3,42 - 3,55 (2H, m), 5,51 (1H, brs), 7,11 - 7,21 (4H, m), 7,23 - 7,31 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,0 Hz)

MS (ESI+): 391 (M+H).

25 Ejemplo 19

N-[2-(2-Metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-il)etil]acetamida



30 Se disolvió N-[2-(2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-ilideno)etil]acetamida (61,0 mg, 0,224 mmol) en metanol (3 ml), se añadió paladio al 10% sobre carbono (10 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración usando celite, y el filtrado se

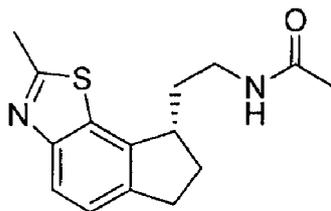
concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol=100/0→95/5) para dar el compuesto del título (49,6 mg, rendimiento 81%),

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,60 - 1,80 (1H, m), 1,84 - 2,06 (4H, m), 2,14 - 2,30 (1H, m), 2,34 - 2,51 (1H, m), 2,82 (3H, s), 2,88 - 3,18 (2H, m), 3,24 - 3,51 (3H, m), 5,62 (1H, brs), 7,30 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,2 Hz)

5 MS (ESI+): 275 (M+H).

Ejemplo 20

(S)-N-[2-(2-Metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-il)etil]acetamida



10 Se fraccionó N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-il)etil] acetamida racémica (1,00 g) por cromatografía de líquidos de alta resolución (instrumento: Prep LC 2000 (fabricado por Nihon Waters K.K.), columna: CHIRALPAK AD (50 mmID x 500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.), fase móvil: hexano/etanol=90/10, caudal: 80 ml/min, temperatura de la columna: 30°C, concentración de la muestra: 10 mg/ml (hexano/etanol=90/10), peso de la inyección: 500 mg x 2). Se concentró una fracción que contenía un compuesto ópticamente activo con un tiempo de retención más corto bajo las condiciones de cromatografía de líquidos de alta resolución anteriormente mencionadas para dar el compuesto del título (504 mg, 99,9% ee). El exceso enantiomérico (ee) se midió por cromatografía de líquidos de alta resolución (columna: CHIRALPAK AD (4,6 mmID x 250 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.), fase móvil: hexano/etanol=90/10, caudal: 1,0 ml/min, temperatura de la columna: 30°C, concentración de la muestra: 0,25 mg/ml (hexano/etanol=90/10), volumen de inyección: 10 μl).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,65 - 1,80 (1H, m), 1,88 - 2,06 (1H, m), 1,94 (3H, s), 2,14 - 2,29 (1H, m), 2,35 - 2,51 (1H, m), 2,83 (3H, s), 2,91 - 3,19 (2H, m), 3,24 - 3,52 (3H, m), 5,44 (1H, brs), 7,31 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,1 Hz),

punto de fusión: 116 - 117°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 275 (M+H),

$[\alpha]_D^{20}$: -133,0° (c 0,4480, metanol),

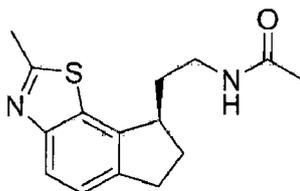
25 Análisis elemental: para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$

Calc. (%): C, 65,66; H, 6,61; N, 10,21

Encontrado (%): C, 65,73; H, 6,76; N, 10,10.

Ejemplo 21

(R)-N-[2-(2-Metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-il)etil]acetamida



30 Se fraccionó N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-il)etil]acetamida racémica (1,00 g) por cromatografía de líquidos de alta resolución (instrumento: Prep LC 2000 (fabricado por Nihon Waters K.K.), columna: CHIRALPAK AD (50 mmID x 500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.), fase móvil: hexano/etanol=90/10, caudal: 80 ml/min, temperatura de la columna: 30°C, concentración de la muestra: 10 mg/ml (hexano/etanol=90/10), peso de inyección: 500 mg x 2). Se concentró una fracción que contenía un compuesto ópticamente activo con un tiempo de retención más largo bajo las condiciones de cromatografía de líquidos de alta resolución anteriormente mencionadas para dar el compuesto del título (492 mg, 99,9% ee). Se midió el exceso enantiomérico (ee) por cromatografía de líquidos de alta resolución (columna: CHIRALPAK AD (4,6 mmID x 250

mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.), fase móvil: hexano/etanol=90/10, caudal: 1,0 ml/min, temperatura de la columna: 30°C, concentración de la muestra: 0,25 mg/ml (hexano/etanol=90/10), volumen de inyección: 10 µl).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,67 - 1,80 (1H, m), 1,85 - 2,06 (1H, m), 1,95 (3H, s), 2,12 - 2,30 (1H, m), 2,35 - 2,51 (1H, m), 2,83 (3H, s), 2,91 - 3,18 (2H, m), 3,24 - 3,52 (3H, m), 5,46 (1H, brs), 7,31 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,1 Hz),

punto de fusión: 115 - 116°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 275 (M+H),

$[\alpha]_D^{20}$: +136,5° (c 0,5035, metanol),

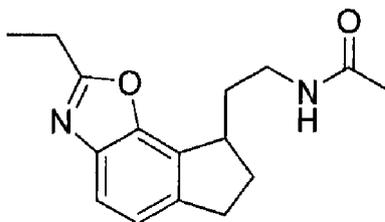
10 Análisis elemental: para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Calc. (%): C, 65,66; H, 6,61; N, 10,21

Encontrado (%): C, 65,69; H, 6,77; N, 10,19.

Ejemplo 22

N-[2-(2-Etil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida



15 Se calentaron N-{3-[2-(acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}propanamida (88,5 mg, 0,305 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (15,3 mg, 0,061 mmol) a reflujo en xileno (3,1 ml) durante 2,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=50/50→100/0) para dar el compuesto del título (69,8 mg, rendimiento 84%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,71 - 1,96 (2H, m), 1,98 (3H, s), 2,20 - 2,34 (1H, m), 2,36 - 2,51 (1H, m), 2,96 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,98 - 3,15 (2H, m), 3,28 - 3,41 (1H, m), 3,42 - 3,57 (2H, m), 5,54 (1H, brs), 7,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,0 Hz),

punto de fusión: 76 - 78°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 273 (M+H),

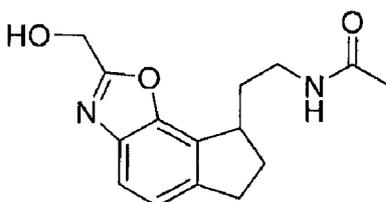
25 Análisis elemental: para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

Calc. (%): C, 70,56; H, 7,40; N, 10,29

Encontrado (%): C, 70,25; H, 7,35; N, 10,33.

Ejemplo 23

N-{2-[2-(Hidroximetil)-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il]etil}acetamida



30 A una disolución de N-(2-[2-[(benciloxi)metil]-7,8-dihidro-6H-indeno [5,4-d] [1,3]oxazol-8-il]etil)acetamida (50,0 mg, 0,131 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió polvo de paladio al 10% sobre carbono (100 mg), y la mezcla se agitó a 50°C durante 24 h en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró a

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo=0/100→5/95) y recristalizó (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (19.0 mg, rendimiento 53%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,80 - 1,97 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,08 - 2,25 (1H, m), 2,36 - 2,51 (1H, m), 2,91 - 3,16 (2H, m), 3,33 - 3,61 (4H, m), 4,90 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,57 (1H, brs), 7,19 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 8,0$ Hz),

punto de fusión: 132 - 134°C (acetato de etilo/hexano),

MS (ESI+): 275 (M+H),

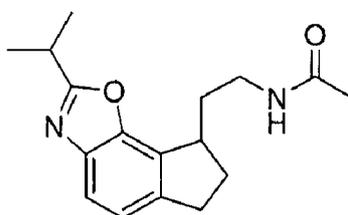
Análisis elemental: para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$

Calc. (%): C, 65,68; H, 6,61; N, 10,21

10 Encontrado (%): C, 65,54; H, 6,63; N, 10,11.

Ejemplo 24

N-[2-(2-Isopropil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida



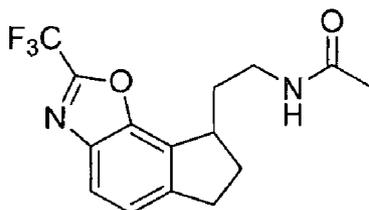
15 N-[3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]-2-metilpropanamida (118 mg, 0,369 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (18,5 mg, 0,074 mmol) se calentaron a reflujo en xileno (3.7 ml) for 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo=0/100→10/90) para dar el compuesto del título (60 mg, rendimiento 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (6H, dd, $J = 6.9, 1.1$ Hz), 1,72 - 1,95 (2H, m), 1,98 (3H, s), 2,16 - 2,33 (1H, m), 2,34 - 2,51 (1H, m), 2,86 - 3,61 (6H, m), 5,73 (1H, brs), 7,14 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 8.2$ Hz),

20 MS (ESI+): 287 (M+H).

Ejemplo 25

N-[2-[2-(Trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il]etil]acetamida



25 N-[3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (21,8 mg, 0,0842 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (4,2 mg, 0,0168 mmol) se calentaron a reflujo en xileno (1 ml) durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=50/50→100/0) para dar el compuesto del título (17,2 mg, rendimiento 65%).

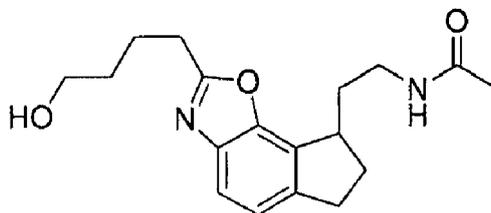
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,72 - 1,88 (1H, m), 1,88 - 2,01 (1H, m), 2,00 (3H, s), 2,26 - 2,41 (1H, m), 2,43 - 2,57 (1H, m), 2,94 - 3,21 (2H, m), 3,31 - 3,64 (3H, m), 5,57 (1H, brs), 7,33 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 8,2$ Hz),

30 punto de fusión: 114 - 116°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 313 (M+H).

Ejemplo 26

N-{2-[2-(4-Hidroxi)butil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il]etil}acetamida



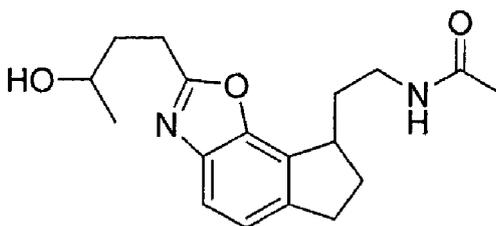
5 A una disolución de N-(2-{2-[4-(benciloxi)butil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il]etil}acetamida (79,5 mg, 0,196 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió un polvo de paladio al 10% sobre carbono (160 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo=0/100→5/95) para dar el compuesto del título (50,0 mg, rendimiento 81%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,67 - 2,08 (9H, m), 2,12 - 2,30 (1H, m), 2,33 - 2,51 (1H, m), 2,89 - 3,15 (4H, m), 3,25 - 3,58 (3H, m), 3,69 (2H, t, J = 6,3 Hz), 5,61 (1H, brs), 7,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,0 Hz), oculto (1H),

MS (ESI+): 317 (M+H).

Ejemplo 27

N-{2-[2-(3-Hidroxi)butil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il]etil}acetamida



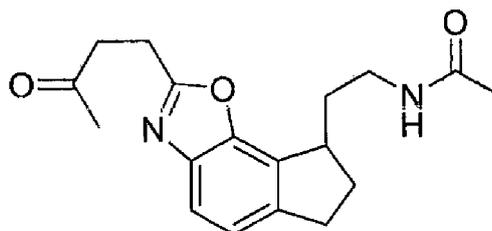
15 A una disolución de N-(2-{2-[3-(benciloxi)butil]-7,8-dihidro-6H-indeno [5,4-d][1,3]oxazol-8-il]etil}acetamida (155 mg, 0,381 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió un polvo de paladio al 10% sobre carbono (300 mg), y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 h en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo=0/100→5/95) para dar el compuesto del título (101 mg, rendimiento 84%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22 - 1,29 (3H, m), 1,65 - 2,29 (9H, m), 2,32 - 2,49 (1H, m), 2,86 - 3,15 (4H, m), 3,24 - 3,60 (3H, m), 3,79 - 4,04 (1H, m), 5,64 (1H, brs), 7,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,0 Hz),

MS (ESI+): 317 (M+H).

Ejemplo 28

N-{2-[2-(3-Oxobutil)-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il]etil}acetamida



25 Una suspensión de N-(2-[2-(3-hidroxi)butil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il]etil}acetamida (72,0 mg, 0,228 mmol), tamices moleculares 4Å (72 mg), N-óxido de 4-metilmorfina (66,8 mg, 0,570 mmol) y perrutenato de tetra-n-propilamonio (VII) (8,0 mg, 0,0228 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con

salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo=0/100→5/95) y se recrystalizó (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (22,2 mg, rendimiento 31%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,72 - 1,96 (2H, m), 1,98 (3H, s), 2,17 - 2,33 (4H, m), 2,35 - 2,48 (1H, m), 2,88 - 3,13 (4H, m), 3,15 - 3,23 (2H, m), 3,25 - 3,37 (1H, m), 3,41 - 3,57 (2H, m), 5,63 (1H, brs), 7,14 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,40 - 7,45 (1H, m),

punto de fusión: 111 - 112°C (acetato de etilo/hexano),

MS (ESI+): 315 (M+H),

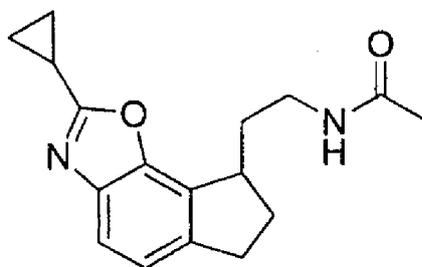
Análisis elemental: para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$

10 Calc. (%): C, 68,77; H, 7,05; N, 8,91

Encontrado (%): C, 68,66; H, 7,04; N, 8,92.

Ejemplo 29

N-[2-(2-Ciclopropil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida



15 N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il} ciclopropanocarboxamida (119 mg, 0,369 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (18,5 mg, 0,074 mmol) se calentaron a reflujo en xileno (3,7 ml) durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo=0/100→10/90) para dar el compuesto del título (73 mg, rendimiento 70%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10 - 1,20 (2H, m), 1,21 - 1,29 (2H, m), 1,69 - 1,93 (2H, m), 1,98 (3H, s), 2,11 - 2,30 (2H, m), 2,31 - 2,49 (1H, m), 2,84 - 3,16 (2H, m), 3,25 - 3,57 (3H, m), 5,73 (1H, brs), 7,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,0 Hz),

punto de fusión: 92 - 95°C (recrystalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI +): 285 (M+H),

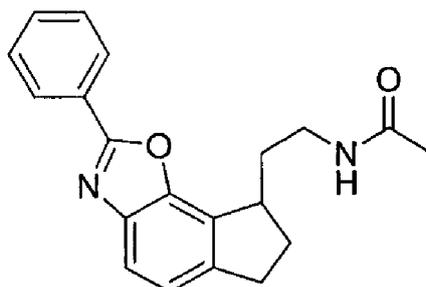
Análisis elemental: para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

25 Calc. (%): C, 71,81; H, 7,09; N, 9,85

Encontrado (%): C, 71,69; H, 7,11; N, 9,79.

Ejemplo 30

N-[2-(2-Fenil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida



5 N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}benzamida (100 mg, 0,257 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (12,9 mg, 0,0513 mmol) se calentaron a reflujo en xileno (5 ml) durante 2,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano=30/70→60/40) y se recristalizó (acetato de etilo/éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (67,5 mg, rendimiento 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,76 - 1,97 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,31 - 2,57 (2H, m), 2,92 - 3,18 (2H, m), 3,37 - 3,66 (3H, m), 5,59 (1H, brs), 7,21 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,50 - 7,60 (4H, m), 8,20 - 8,27 (2H, m),

punto de fusión: 124 - 126°C (recristalizado a partir de acetato de etilo/éter diisopropílico),

MS (ESI+): 321 (M+H),

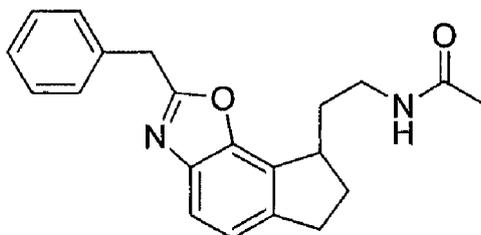
10 Análisis elemental: para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

Calc. (%): C, 74,98; H, 6,29; N, 8,74

Encontrado (%): C, 74,86; H, 6,26; N, 8,83.

Ejemplo 31

N-[2-(2-Bencil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida



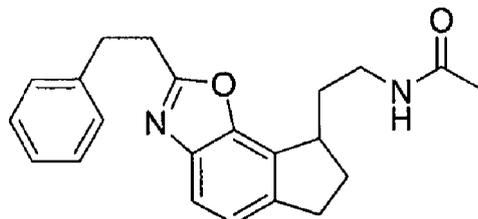
15 N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}-2-fenilacetamida (29,0 mg, 0,0823 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (4,1 mg, 0,0164 mmol) se calentaron a reflujo en xileno (2 ml) durante 2,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano=30/70→60/40) para dar el compuesto del título (7,7 mg, rendimiento 28%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,73 - 1,91 (2H, m), 1,93 (3H, s), 2,07 - 2,21 (1H, m), 2,35 - 2,49 (1H, m), 2,87 - 3,14 (2H, m), 3,14 - 3,30 (1H, m), 3,37 - 3,52 (2H, m), 4,27 (2H, s), 5,45 (1H, brs), 7,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,26 - 7,40 (5H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,0 Hz),

MS (ESI+): 335 (M+H).

Ejemplo 32

25 N-{2-[2-(2-Feniletil)-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il]etil}acetamida



30 N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}-3-fenilpropanamida (72,5 mg, 0,198 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (12,4 mg, 0,0493 mmol) se calentaron a reflujo en xileno (5 ml) durante 2,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano=30/70→60/40) y se recristalizó (acetato de etilo/éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (19,8 mg, rendimiento 29%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,69 - 1,96 (2H, m), 1,98 (3H, s), 2,15 - 2,31 (1H, m), 2,35 - 2,50 (1H, m), 2,88 - 3,15 (2H, m), 3,16 - 3,39 (5H, m), 3,39 - 3,54 (2H, m), 5,49 (1H, brs), 7,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,20 - 7,35 (5H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,0 Hz), punto de fusión: 85 - 87°C (recristalizado a partir de acetato de etilo/éter diisopropílico),

35 MS (ESI+): 349 (M+H),

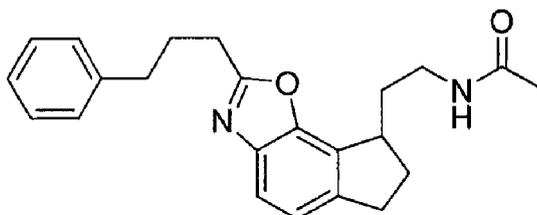
Análisis elemental: para C₂₂H₂₄N₂O₂

Calc. (%): C, 75,83; H, 6,94; N, 8,04

Encontrado (%): C, 75,54; H, 6,93; N, 8,10.

Ejemplo 33

5 N-{2-[2-(3-Fenilpropil)-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il]etil}acetamida



10 N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]-4-fenilbutanamida (90,0 mg, 0,237 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (11,9 mg, 0,0475 mmol) se calentaron a reflujo en xileno (5 ml) durante 2,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano=30/70→60/40) y se recristalizó (acetato de etilo/éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (70,9 mg, rendimiento 83%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,70 - 1,94 (2H, m), 1,96 (3H, s), 2,16 - 2,33 (3H, m), 2,35 - 2,50 (1H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,89 - 3,13 (4H, m), 3,27 - 3,55 (3H, m), 5,53 (1H, brs), 7,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,17 - 7,35 (5H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,0 Hz),

15 punto de fusión: 95 - 97°C (recristalizado a partir de acetato de etilo/éter diisopropílico),

MS (ESI+): 363 (M+H),

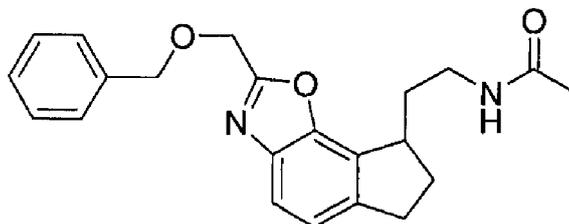
Análisis elemental: para C₂₃H₂₆N₂O₂

Calc. (%): C, 76,21; H, 7,23; N, 7,73

Encontrado (%): C, 76,08; H, 7,20; N, 7,83.

20 Ejemplo 34

N-(2-{2-[(Benciloxi)metil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il}etil) acetamida



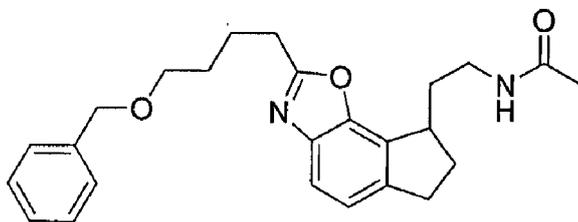
25 N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]-2-(benciloxi) acetamida (280 mg, 0,732 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (36,6 mg, 0,146 mmol) se calentaron a reflujo en xileno (15 ml) durante 2,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano=30/70→60/40) para dar el compuesto del título (62,8 mg, rendimiento 23%),

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,75 - 1,94 (2H, m), 1,95 (3H, s), 2,20 - 2,34 (1H, m), 2,37 - 2,51 (1H, m), 2,93 - 3,15 (2H, m), 3,24 - 3,38 (1H, m), 3,41 - 3,58 (2H, m), 4,70 (2H, s), 4,78 (2H, s), 5,62 (1H, brs), 7,21 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,28 - 7,42 (5H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz),

30 MS (ESI+): 365 (M+H).

Ejemplo 35

N-(2-{2-[4-(Benciloxi)butil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il}etil) acetamida



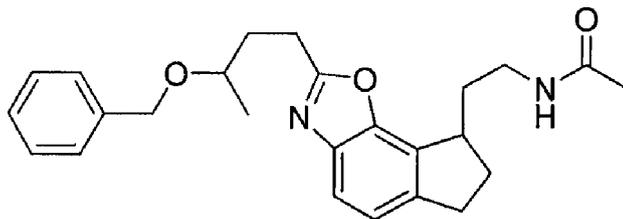
5 N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}-5-(benciloxi) pentanamida (100 mg, 0,236 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (11,8 mg, 0,0471 mmol) se calentaron a reflujo en xileno (5 ml) durante 2,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano=30/70→60/40) para dar el compuesto del título (87,0 mg, rendimiento 91%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,70 - 1,93 (4H, m), 1,93 - 2,07 (5H, m), 2,18 - 2,32 (1H, m), 2,35 - 2,51 (1H, m), 2,89 - 3,14 (4H, m), 3,24 - 3,39 (1H, m), 3,40 - 3,58 (4H, m), 4,50 (2H, s), 5,55 (1H, brs), 7,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,22 - 7,38 (5H, m), 7,45 (1H, dd, J = 8,0, 0,8 Hz),

MS (ESI+): 407 (M+H).

Ejemplo 36

N-(2-{2-[3-(Benciloxi)butil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il}etil) acetamida



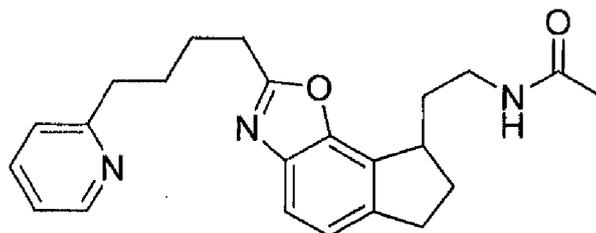
15 N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}-4-(benciloxi) pentanamida (210 mg, 0,495 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (24,8 mg, 0,0991 mmol) se calentaron a reflujo en xileno (10 ml) durante 14 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano=30/70→60/40) para dar el compuesto del título (162 mg, rendimiento 81%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,66 - 2,00 (5H, m), 2,01 - 2,32 (3H, m), 2,33 - 2,49 (1H, m), 2,87 - 3,16 (4H, m), 3,19 - 3,56 (3H, m), 3,62 - 3,74 (1H, m), 4,42 (1H, dd, J = 11,6, 5,2 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 11,6, 5,7 Hz), 5,56 (1H, brs), 7,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,18 - 7,34 (5H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,0 Hz),

MS (ESI+): 407 (M+H).

Ejemplo 37

N-{2-[2-(4-Piridin-2-ilbutil)-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il}etil} acetamida



25 N-{3-[2-(Acetilamino)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}-5-pyridin-2-ilpentanamida (37,7 mg, 0,0953 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (4,8 mg, 0,0191 mmol) se calentaron a reflujo en xileno (1 ml) durante 1,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, se lavó con disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y

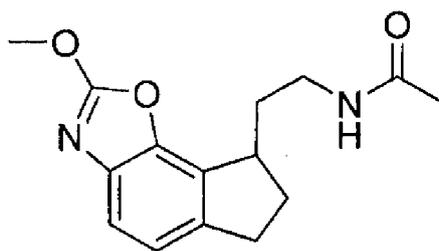
salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano=30/70→80/20) para dar el compuesto del título (20,9 mg, rendimiento 58%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,74 - 2,02 (6H, m), 1,96 (3H, s), 2,18 - 2,33 (1H, m), 2,35 - 2,51 (1H, m), 2,81 - 3,14 (6H, m), 3,25 - 3,40 (1H, m), 3,40 - 3,56 (2H, m), 5,94 (1H, brs), 7,06 - 7,19 (3H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,58 (1H, td, J = 7,7, 1,9 Hz), 8,42 - 8,53 (1H, m),

MS (ESI+): 378 (M+H).

Ejemplo 38

N-[2-(2-Metoxi-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida



Hidrocloreto de N-[2-(6-amino-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etil]acetamida (100 mg, 0,369 mmol) y tetrametoximetano (151 mg, 1,11 mmol) se calentaron a reflujo en tetrahidrofurano (3,7 ml) durante 2 h. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo y disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol=100/0→95/5) para dar el compuesto del título (58,4 mg, rendimiento 58%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,72 - 1,94 (2H, m), 1,98 (3H, s), 2,13 - 2,29 (1H, m), 2,31 - 2,48 (1H, m), 2,85 - 3,12 (2H, m), 3,23 - 3,37 (1H, m), 3,37 - 3,55 (2H, m), 4,21 (3H, s), 5,57 (1H, brs), 7,09 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,0 Hz),

punto de fusión: 126 - 128°C (recristalizado a partir de acetato de etilo),

MS (ESI+): 275 (M+H),

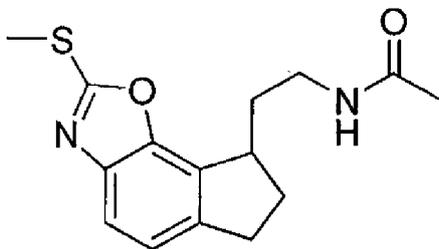
Análisis elemental: para C₁₅H₁₈N₂O₃

Calc. (%): C, 65,68; H, 6,61; N, 10,21

Encontrado (%): C, 65,56; H, 6,48; N, 10,22.

Ejemplo 39

N-[2-[2-(Metiltio)-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida



Se disolvió N-[2-(2-mercapto-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida (108 mg, 0,391 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml), se añadieron yodometano (48,6 μl, 0,782 mmol) y carbonato de potasio (59,4 mg, 0,430 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La disolución de reacción se diluyó con éter dietílico, se lavó con disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=50/50→100/0) para dar el compuesto del título (81,2 mg, rendimiento 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,72 - 1,94 (2H, m), 1,98 (3H, s), 2,16 - 2,34 (1H, m), 2,35 - 2,49 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,88 - 3,13 (2H, m), 3,27 - 3,54 (3H, m), 5,60 (1H, brs), 7,13 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 8,0$ Hz),

punto de fusión: 115 - 117°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 291 (M+H),

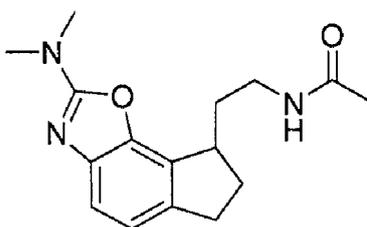
5 Análisis elemental: para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Calc. (%): C, 62,04; H, 6,25; N, 9,65

Encontrado (%): C, 61,80; H, 6,16; N, 9,49.

Ejemplo 40

N-{2-[2-(Dimetilamino)-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il]etil}acetamida



10

Se suspendió hidrocloreto de N-[2-(6-amino-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etil]acetamida (100 mg, 0,369 mmol) en diclorometano (3,7 ml), se añadió trietilamina (51,5 μg , 0,369 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió allí cloruro de diclorometilodimetiliminio (59,9 mg, 0,369 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. A la disolución de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol=100/0 \rightarrow 90/10) para dar el compuesto del título (7,4 mg, rendimiento 7%).

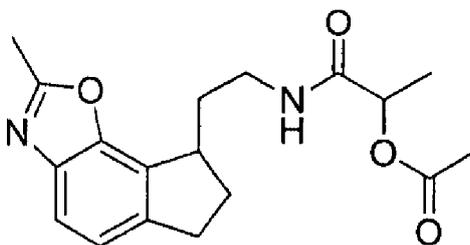
15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,73 - 1,92 (2H, m), 1,96 (3H, s), 2,11 - 2,26 (1H, m), 2,30 - 2,45 (1H, m), 2,81 - 3,10 (2H, m), 3,20 (6H, s), 3,27 - 3,55 (3H, m), 5,50 (1 H, brs), 7,00 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 8,0$ Hz),

20 MS (ESI+): 288 (M+H).

Ejemplo 41

1-Metil-2-[[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]amino]-2-oxoacetato de etilo



25

Hidrocloreto de 2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etanamina (150 mg, 0,593 mmol) y trietilamina (166 μl , 1,19 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió 2-cloro-1-metil-2-oxoacetato de etilo (108 mg, 0,712 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=70/30 \rightarrow 100/0) para dar el compuesto del título (78,4 mg, rendimiento 40%).

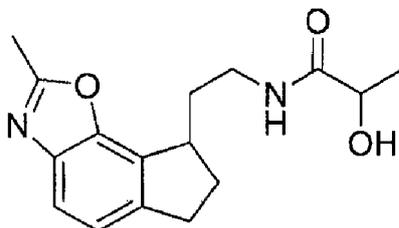
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,73 - 1,99 (2H, m), 2,11 - 2,16 (3H, m), 2,18 - 2,32 (1H, m), 2,34 - 2,51 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,88 - 3,16 (2H, m), 3,27 - 3,59 (3H, m), 5,08 - 5,28 (1H, m), 6,25 (1H, brs), 7,15 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,0$ Hz),

MS (ESI+): 331 (M+H).

Ejemplo 42

2-Hidroxi-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil] propanamida



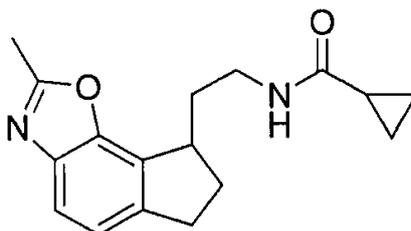
5 A una disolución de 1-metil-2-[[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno [5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]amino]-2-oxoacetato de etilo (70 mg, 0,212 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió disolución acuosa 1N de hidróxido sódico (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (52,4 mg, rendimiento 86%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (3H, dd, $J = 6,7, 3,7$ Hz), 1,73 - 1,99 (2H, m), 2,21 - 2,52 (3H, m), 2,63 (3H, s), 2,88 - 3,16 (2H, m), 3,30 - 3,60 (3H, m), 4,15 - 4,31 (1H, m), 6,60 (1H, brs), 7,14 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8,0$ Hz),

MS (ESI+): 289 (M+H).

Ejemplo 43

N-[2-(2-Metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil] ciclopropanocarboxamida



15 Se disolvieron hidrocloreto de 2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etanamina (100 mg, 0,396 mmol) y trietilamina (111 μl , 0,792 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), se añadió cloruro de ciclopropano carbonilo (43,1 μl , 0,475 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. A la disolución de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida.

20 El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=40/60 \rightarrow 80/20) para dar el compuesto del título (47,6 mg, rendimiento 42%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,65 - 0,77 (2H, m), 0,90 - 1,02 (2H, m), 1,23 - 1,36 (1H, m), 1,70 - 1,98 (2H, m), 2,21 - 2,50 (2H, m), 2,63 (3H, s), 2,88 - 3,15 (2H, m), 3,30 - 3,59 (3H, m), 5,68 (1H, brs), 7,15 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,0$ Hz),

25 punto de fusión: 134 - 137°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 285 (M+H),

Análisis elemental: para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

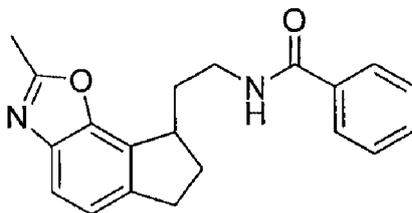
Calc. (%): C, 71,81; H, 7,09; N, 9,85

Encontrado (%): C, 71,55; H, 7,07; N, 9,64.

30

Ejemplo 44

N-[2-(2-Metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]benzamida



5 Se disolvieron hidrocloreto de 2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il) etanamina (100 mg, 0,396 mmol) y trietilamina (111 μ l, 0,792 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), se añadió cloruro de benzoílo (55,1 μ l, 0,475 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. A la disolución de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=20/80→60/40) para dar el compuesto del título (55,6 mg, rendimiento 44%).

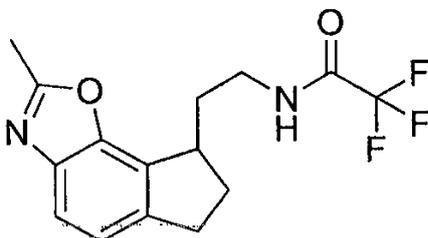
10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,88 - 2,05 (2H, m), 2,28 - 2,56 (2H, m), 2,61 (3H, s), 2,89 - 3,17 (2H, m), 3,47 - 3,64 (2H, m), 3,65 - 3,80 (1H, m), 6,25 (1H, brs), 7,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,36 - 7,54 (4H, m), 7,66 - 7,78 (2H, m),

punto de fusión: 73 - 76°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 321 (M+H).

Ejemplo 45

15 2,2,2-Trifluoro-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil] acetamida



20 Se disolvieron hidrocloreto de 2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etanamina (100 mg, 0,396 mmol) y trietilamina (111 μ l, 0,792 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), se añadió anhídrido trifluoroacético (82,1 μ l, 0,594 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. A la disolución de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90→30/70) y recristalizó (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (16,6 mg, rendimiento 13%).

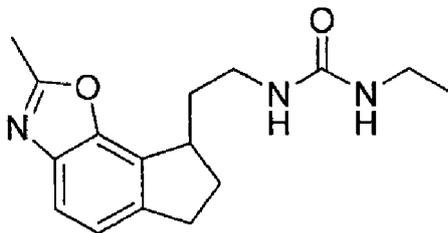
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,82 - 2,01 (2H, m), 2,22 - 2,37 (1H, m), 2,38 - 2,53 (1H, m), 2,64 (3H, s), 2,90 - 3,18 (2H, m), 3,32 - 3,69 (3H, m), 6,46 (1H, brs), 7,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,0 Hz),

25 punto de fusión: 104 - 106°C (recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo),

MS (ESI+): 313 (M+H).

Ejemplo 46

1-Etil-3-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]urea

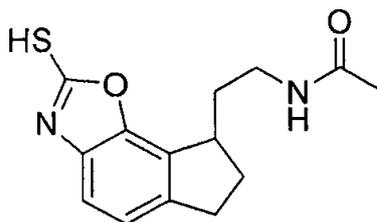


5 Se disolvieron hidrocloreto de 2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno [5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etanamina (156 mg, 0,617 mmol) y trietilamina (86,1 μ l, 0,617 mmol) en tetrahidrofurano (6,2 ml), se añadió isocianato de etilo (58,6 μ l, 0,741 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (20,2 mg, rendimiento 11%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,15 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,69 - 1,96 (2H, m), 2,20 - 2,34 (1H, m), 2,34 - 2,51 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,88 - 3,13 (2H, m), 3,14 - 3,58 (5H, m), 4,16 (1H, brs), 4,31 (1H, brs), 7,14 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), punto de fusión: 136 - 138°C (recristalizado a partir de acetato de etilo), MS (ESI+): 288 (M+H).

Ejemplo 47

N-[2-(2-Mercapto-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida



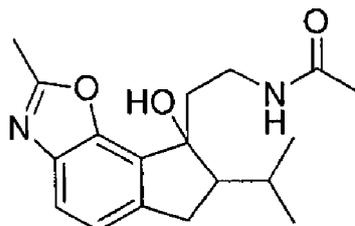
15 Hidrocloreto de N-[2-(6-amino-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etil]acetamida (100 mg, 0,369 mmol) y O-etil ditiocarbonato de potasio (65,1 mg, 0,406 mmol) se calentaron a reflujo en piridina (1 ml) durante 2 h. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol=100/0 \rightarrow 90/10) para dar el compuesto del título (64,8 mg, rendimiento 64%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,42 - 1,60 (1H, m), 1,68 - 1,79 (1H, m), 1,79 (3H, s), 2,13 - 2,37 (2H, m), 2,76 - 3,01 (2H, m), 3,10 - 3,20 (2H, m), 3,34 - 3,45 (1H, m), 7,00 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,92 (1H, brs), oculto (1H),

MS (ESI+): 277 (M+H).

Ejemplo 48

25 N-[2-(8-Hidroxi-7-isopropil-2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil] acetamida



30 A una disolución de (8-hidroxi-7-isopropil-2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)acetoneitrilo (584 mg, 2,16 mmol) en etanol (11 ml) se le añadieron cobalto Raney (5,84 g) y disolución 2M de amoníaco/etanol (11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración usando celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (11

ml), se añadieron trietilamina (82,9 μ l, 0,594 mmol) y anhídrido acético (51,0 μ l, 0,540 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 5 min.

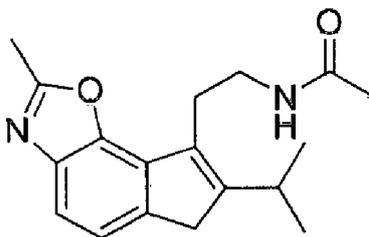
5 A la disolución de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo=0/100 \rightarrow 10/90) para dar el compuesto del título (132 mg, rendimiento 19%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,80 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,91 (3H, s), 2,10 - 2,42 (4H, m), 2,65 (3H, s), 2,87 - 2,98 (1H, m), 3,00 - 3,13 (1H, m), 3,21 - 3,38 (1H, m), 3,39 - 3,54 (1H, m), 5,90 (1H, brs), 7,12 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,0 Hz), oculto (1H),

MS (ESI+): 317 (M+H).

10 Ejemplo 49

N-[2-(7-Isopropil-2-metil-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida



15 A una disolución de N-[2-(8-hidroxi-7-isopropil-2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3] oxazol-8-il)etil]acetamida (132 mg, 0,417 mmol) en tolueno (4,2 ml) se le añadieron monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (396 mg, 2,08 mmol) y sulfato de magnesio (1 g), y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 h. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano=30/70 \rightarrow 100/0) para dar el compuesto del título (76,1 mg, rendimiento 61%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,90 (3H, s), 2,67 (3H, s), 2,97 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,03 - 3,15 (1H, m), 3,46 (2H, s), 3,56 - 3,66 (2H, m), 5,56 (1H, brs), 7,35 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,0 Hz),

punto de fusión: 135 - 138°C (recristalizado a partir de acetato de etilo/hexano),

MS (ESI+): 299 (M+H),

Análisis elemental: para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

25 Calc. (%): C, 72,46; H, 7,43; N, 9,39

Encontrado (%): C, 72,42; H, 7,54; N, 9,41.

Ejemplo de formulación 1

| | | | |
|----|-----|------------------------------------|--------|
| | (1) | Compuesto obtenido en el Ejemplo 1 | 10,0 g |
| | (2) | Lactosa | 60,0 g |
| 30 | (3) | Almidón de maíz | 35,0 g |
| | (4) | Gelatina | 3,0 g |
| | (5) | Estearato de magnesio | 2,0 g |

35 Una mezcla del compuesto (10,0 g) obtenido en el Ejemplo 1, lactosa (60,0 g) y almidón de maíz (35,0 g) se granula usando disolución acuosa al 10% en peso de gelatina (30 ml) (3,0 g como gelatina) pasando por un tamiz de malla de 1 mm, se seca a 40°C y se tamiza nuevamente. Los gránulos obtenidos se mezclan con estearato de magnesio (2,0 g) y la mezcla se comprime. Los comprimidos de núcleo obtenidos se recubren con un recubrimiento de azúcar usando una suspensión acuosa de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Los comprimidos recubiertos se bañan con cera de abeja para dar 1000 comprimidos recubiertos.

Ejemplo de formulación 2

| | | | |
|---|-----|------------------------------------|--------|
| | (1) | Compuesto obtenido en el Ejemplo 1 | 10,0 g |
| | (2) | Lactosa | 70,0 g |
| | (3) | Almidón de maíz | 50,0 g |
| 5 | (4) | Almidón soluble | 7,0 g |
| | (5) | Estearato de magnesio | 3,0 g |

El compuesto (10,0 g) obtenido en el Ejemplo 1 y estearato de magnesio (3,0 g) se granulan usando disolución acuosa de almidón soluble (70 ml) (7,0 g como almidón soluble), se secan y se mezclan con lactosa (70,0 g) y almidón de maíz (50,0 g). La mezcla se comprime para dar 1000 comprimidos.

10 Ejemplo experimental 1

Ensayo de unión al receptor de melatonina

(1) Preparación de células CHO-hMeIR7 que expresan los receptores humanos de melatonina 1

Se incorporó un fragmento de cDNA (SEC ID NÚM: 1) que codifica los receptores humanos de melatonina 1 de longitud total (receptores MT₁ humanos) en el vector de expresión pAKKO-111H (nombre anterior pAKKO1.11H; Biochim Biophys Acta. Vol. 1219(2), pág. 251-259, 1994) para dar el plásmido pAKKO-hMeIR7 para expresión de células animales. Las células CHO/dhfr (ATCC, #CRL-9096) se dispusieron en placas a una concentración de 0,3 x 10⁶ células/plato en un plato de cultivo de 6 cm (Becton Dickinson), y se cultivaron bajo condiciones de 37°C, 5% CO₂ durante 48 h. Las células se transfectaron con el DNA plasmídico pAKKO-hMeIR7 (5 µg) usando el kit de transfección Cellfect (Amersham, #27-9268-01). Las células transfectadas se cultivaron en medio Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM) (Sigma, #D6046) que contenía 10% FBS dializado (Biowest/ #S180D), 1x aminoácido no esencial (Invitrogen, #11140-050) y 50 µg/ml Gentamicina (Invitrogen, #15750-060), y se seleccionó la línea celular que expresaba establemente el gen plasmídico. Mediante un ensayo de unión al receptor que usa 2-[¹²⁵I] Yodometlonina, se seleccionó la línea celular CHO-hMeIR7 que demostraba unión específica de 2-[¹²⁵I] Yodometlonina a partir de los clones obtenidos.

25 (2) Preparación de células CHO-hMT2 que expresan receptores humanos de melatonina 2

Se incorporó un fragmento de cDNA (SEC ID NÚM: 2) que codifica los receptores humanos de melatonina 2 de longitud total (receptores humanos MT₂) al vector de expresión pCMV-Script (Stratagene, #212220) para dar el plásmido que fue el vector de expresión de los receptores MT₂ humanos pCMV para expresión de células animales. Se dispusieron en placas células CHO-K1 (ATCC, #CCL-61) a la concentración de 1,5 x 10⁵ células/cm² en una placa de 6 pocillos (ASAHI TECHNO GLASS), y se cultivaron bajo las condiciones de 37°C, 5% CO₂ durante 24 h. Para transfección de genes, se añadió a las células por un pocillo una disolución obtenida mezclando el vector de expresión de receptores MT₂ humanos pCMV (1,9 µg), reactivo de transfección de lipofectamina (Invitrogen, #18324-012) (11,3 µl) y Medio Eagle Esencial Mínimo Eagle (MEM) (Sigma, M8042) (93,8 µl), y haciendo reaccionar a temperatura ambiente durante 20 min. Las células transfectadas se cultivaron en medio MEM que contenía 10% FBS (Life Technology) y 300 µg/ml Geneticina (GIBCO, #10131), y se seleccionó la línea celular que expresó establemente el gen plasmídico. Mediante un ensayo de unión al receptor que usa 2-[¹²⁵I] Yodometlonina, se seleccionó la línea celular CHO-hMT2 que demuestra unión específica de 2-[¹²⁵I] Yodometlonina a partir de los clones obtenidos.

(3) La preparación de fracción de la membrana celular de célula CHO (CHO- hMeIR7 y CHO-hMT2) que expresa establemente células de los receptores humanos MT₁ y MT₂ CHO-hMeIR7 y CHO-hMT2 se dispuso en placas usando Cellfactory (Nunc, #170009) bajo las condiciones de 1 x 10⁸ células/2000 ml/matraz. Las células se desarrollaron hasta confluencia y se recuperaron por el siguiente método. Como el medio para CHO-hMeIR7 y CHO-hMT2, se usó MEM que contenía 10% FBS y penicilina/estreptomina. Se añadieron 300 ng/ml de geneticina al medio para CHO-hMT2.

El medio se desechó, las células se lavaron dos veces con 200 ml de EDTA/PBS(-), se añadieron 200 ml de EDTA/PBS(-) y las células se mantuvieron quietas a temperatura ambiente durante 20 min hasta que se liberaron. Las células se recuperaron en cuatro tubos de 50 ml (Becton Dickinson, #352070) y se centrifugaron a 1.500 rpm durante 10 min a 4°C usando una centrifuga de enfriamiento a baja velocidad (Hitachi, CF7D2). Se desechó el sobrenadante, los sedimentos en los cuatro tubos se suspendieron en 10 ml de PBS(-) y se combinaron en un tubo (Becton Dickinson, #352070). La mezcla se centrifugó además a 1.500 rpm durante 10 min a 4°C, y los sedimentos obtenidos se suspendieron en 20 ml de tampón de homogeneización enfriado con hielo [10 mM NaHCCb, 5 mM EDTA, Inhibidor de proteasa Complete (Roche), pH 7,4]. La suspensión celular se homogeneizó 3 veces usando un homogeneizador polytron a 20.000 rpm durante 30 seg. El homogeneizado obtenido se centrifugó (2.000 rpm, 10 min, 4°C) usando una centrifuga de enfriamiento a baja velocidad. El sobrenadante se recuperó en un tubo de

ultracentrifugación y se ultracentrifugó (40.000 rpm, 60 min, 4°C) usando una ultracentrífuga (Beckman, L- 90K). A los sedimentos obtenidos se les añadió un tampón de suspensión [50 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, inhibidor de proteasa Complete (Roche), pH 7.4], y los sedimentos se suspendieron con pipeta. La concentración de proteína de esta suspensión se midió, se diluyó hasta 2 mg/ml para dar las fracciones de membrana celular de las células CHO-hMeIR7 y CHO-hMT2. Las fracciones de membrana se dispensaron en tubos de 1,5 ml (Eppendorf, #0030120.086) por 100 µl, se conservaron en un congelador (-80°C) y se usaron para un ensayo de unión. La proteína se cuantificó usando el kit de ensayo de proteína BCA (Pierce) con BSA como el estándar.

5

(4) Preparación de suspensión de fracción de membrana

Inmediatamente antes del uso, las fracciones de membrana de células CHO- hMeIR7 y CHO-hMT2 de (3) anteriormente mencionado se diluyeron 20 veces con tampón de ensayo (50 mM Tris-HCl, pH 7,7).

10

(5) Preparación de disolución de 2-[¹²⁵I] Yodomelatonina

Se diluyó 2-[¹²⁵I] Yodomelatonina (#NEX236, PerkinElmer) con el tampón de ensayo hasta 400 pM para MT₁ y 1 nM para MT₂.

(6) Reacción de unión

El tampón de ensayo (80 µl) de (4) anteriormente mencionado se añadió a cada pocillo de una placa de 96 pocillos (tipo 3363, Corning).

15

Luego se añadió un compuesto de ensayo (disolución del compuesto diluida con DMSO hasta 200 veces de la concentración de medición final) por 2 µl. Se añadieron 2 µl de DMSO a cada pocillo de la sección de control de unión total, y se añadieron 100 µM de disolución de melatonina fría (Sigma, diluida con DMSO hasta 100 µM) a cada pocillo de la sección control de unión no específica por 2 µl. Luego a la suspensión de fracción de membrana (100 µl) se le añadió disolución de 2-[¹²⁵I] Yodomelatonina de (5) anteriormente mencionado a cada pocillo anteriormente mencionado por 20 µl, y se llevó a cabo una reacción de unión a 25°C durante 2,5 h en un micromezclador (TAITEC, Bioshaker M.BR-024).

20

(7) Medición

Usando una cosechadora de células (PerkinElmer), la mezcla de reacción de unión en cada pocillo de una placa de 96 pocillos se transfirió a una placa de filtro (UniFilter GF/C, PerkinElmer) tratada (sumergida en 50 mM Tris, pH 7,7 anticipadamente) y se filtró. Después de la filtración, la placa se lavó 4 veces con el tampón de ensayo, se secó en una secadora (42°C) durante 2 h o más. Se añadieron 25 µl de centelleador líquido (MicroScint O, PerkinElmer) a cada pocillo de la placa de filtro después de secar, y la luminiscencia del centelleador se midió con TopCount (PerkinElmer) durante 1 min.

30

La unión específica es un valor obtenido restando la unión no específica de la unión total. La actividad inhibidora de la unión del compuesto de ensayo se muestra por la relación del valor obtenido restando el valor de la medición cuando el compuesto de ensayo se sumó de la unión total, a la unión específica. La concentración del compuesto (valor CI₅₀) que muestra 50% de actividad inhibidora de unión, se calculó a partir de la curva de reacción de la dosis. Los resultados se exponen en la Tabla 1.

35

Tabla 1

| Compuesto ilustrativo compound | MT ₁ (CI ₅₀ , nM) | MT ₂ (CI ₅₀ , nM) |
|--------------------------------|---|---|
| 3 | 0,33 | 0,37 |
| 4 | 0,068 | 0,24 |
| 5 | 0,25 | 0,22 |
| 6 | 0,079 | 0,43 |
| 8 | 0,19 | 0,22 |
| 9 | 0,88 | 0,31 |
| 11 | 0,15 | 0,31 |
| 12 | 0,057 | 0,13 |
| 13 | 15 | 9,6 |
| 14 | 0,13 | 0,28 |
| 15 | 0,030 | 0,049 |
| 16 | 11 | 6,2 |

ES 2 523 410 T3

| Compuesto ilustrativo compound | MT ₁ (CI ₅₀ , nM) | MT ₂ (CI ₅₀ , nM) |
|-----------------------------------|---|---|
| 17 | 0,022 | 0,091 |
| 19 | 0,15 | 0,28 |
| 20 | 0,038 | 0,12 |
| 21 | 19 | 8,5 |
| 22 | 0,36 | 0,41 |
| 29 | 0,66 | 0,75 |
| 38 | 0,54 | 0,28 |
| 43 | 0,25 | 0,77 |
| 45 | 0,095 | 0,14 |

A partir de los resultados de la Tabla 1, se sabe que el compuesto (I) tiene actividad agonista superior del receptor de melatonina.

Ejemplo experimental 2

5 Ensayo de estabilidad metabólica *in vitro*

(1) Preparación de la muestra de análisis

Las cantidades necesarias de las muestras de análisis se prepararon en la siguiente relación de composición.

10 Mezcla del compuesto de ensayo: 0,1 mol/l tampón de fosfato (pH 7,4) (41 µl), microsoma control (fabricado por Gentest, microsoma control derivado de células humanas linfoblastoides, 10 mg proteína/ml) (8 µl) y compuesto de ensayo 0,1 mM disolución de metanol (1 µl).

Disolución mixta de microsomas: 0,1 mol/l tampón de fosfato (pH 7,4) (9 µl), microsoma de hígado humano (fabricado por XENOTECH, H0610, 20 mg proteína/ml) (1 µl) y agua purificada (20 µl).

Sistema de producción NADPH: 50 mmol/L p-NADP⁺ (200 µL), 500 mmol/L Glucosa-6-fosfato (200 µl), 150 unidad/ml Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (200 µl), 0,1 mol/l MgCl₂ (1 ml) y agua purificada (2,4 ml).

15 (2) Prueba de reacción

20 La disolución mixta de microsomas (30 µl) y el sistema de producción NADPH (20 µl) se dispensaron en secuencias a cada pocillo de una placa de 96 pocillos (tipo 3371, Corning), y se añadió una mezcla del compuesto de ensayo (50 µl). Se añadió acetonitrilo (100 µl) antes de comenzar la incubación a 37°C o 20 min después para producir las muestras antes y después de la incubación. Estas muestras se centrifugaron (3.000 rpm, 10 min), y el sobrenadante se dispuso en una placa de 96 pocillos por aproximadamente 100 µl y se diluyó 2 veces con agua purificada (100 µl).

90 µl de esto se analizaron por HPLC.

Condiciones del análisis HPLC

Instrumento: Shimadzu LC10vp

25 Columna: CAPCELL PAK C18 MGII (4,6 x 75 mm, 3 µm)

Fase móvil A: 10 mmol/l acetato de amonio:acetonitrilo

=9:1

Fase móvil B: 10 mmol/l acetato de amonio:acetonitrilo

=1:9

30 Caudal: 1 ml/min

Temperatura de la columna: 40°C Detección: UV (250 nm)

Gradiente:

| | Tiempo (min) | Fase móvil B (%) |
|---|--------------|------------------|
| | 0 | 25 |
| | 8,5 | 100 |
| | 12,5 | 100 |
| 5 | 12,51 | 25 |
| | 17 | 25 (terminación) |

(3) Análisis y resultados de datos

10 El porcentaje de eliminación se determinó a partir de la diferencia en las áreas pico del compuesto inalterado antes y después del comienzo de la reacción, se normalizó en base al tiempo de reacción y a la concentración de microsoma y se calculó el índice de eliminación (%/min/mg). Los resultados se exponen en la Tabla 2.

Tabla 2

| Compuesto ilustrativo | Índice de eliminación (%/min/mg) |
|-----------------------|-------------------------------------|
| 12 | -0,3 |
| 15 | 2,6 |
| 19 | 2,4 |
| 20 | 2,7 |
| 38 | 2,6 |

A partir de los resultados de la Tabla 2, se sabe que el compuesto (I) tiene estabilidad metabólica superior.

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> Takeda Pharmaceutical Company Limited
- 5 <120> Compuesto tricíclico y su uso farmacéutico
- <130> 091062
- <150> JP 2006-168518
- 10 <151> 2006-06-19
- <160> 2
- 15 <170> Patent In version 3.3
- <210> 1
- <211> 1053
- <212> DNA
- 20 <213> Homo sapiens

<400> 1

atgcagggca acggcagcgc gctgccaac gcctcccagc ccgtgctccg cggggacggc 60

gcgcggccct cgtggctggc gtccgccctg gcctgcgtcc tcattctcac catcgtggtg 120

gacatcctgg gcaacctcct ggtcatcctg tcggtgtatc ggaacaagaa gctcaggaac 180

gcaggaaaca tctttgtggt gagcttagcg gtggcagacc tggtggtggc catttatccg 240

taccctgtgg tgctgatgtc gatattaac aacgggtgga acctgggcta tctgcaactgc 300

caagtcagtg ggttcctgat gggcctgagc gtcacggct ccatattcaa catcaccggc 360

atcgccatca accgctactg ctacatctgc cacagtctca agtacgaaa actgtacagc 420

agcaagaact ccctctgcta cgtgctcctc atatggctcc tgacgctggc ggccgtcctg 480

ES 2 523 410 T3

cccaacctcc gtgcagggac tctccagtac gacccgagga tctactcgtg caccttcgcc 540
 cagtccgtca gctccgccta caccatcgcc gtggtggttt tccacttcct cgtccccatg 600
 atcatagtca tcttctgtta cctgagaata tggatcctgg ttctccaggt cagacagagg 660
 gtgaaacctg accgcaaacc caaactgaaa ccacaggact tcaggaattt tgtcaccatg 720
 tttgtggttt ttgtcctttt tgccatttgc tgggctctc tgaacttcac tggcctggcc 780
 gtggcctctg accccgccag catggtgcct aggatcccag agtggctggt tgtggccagt 840
 tactacatgg cgtatttcaa cagctgcctc aatgccatta tatacgggct actgaaccaa 900
 aatttcagga aggaatacag gagaattata gtctogctct gtacagccag ggtgttcttt 960
 gtggacagct ctaacgacgt ggccgatagg gttaaattga aaccgtctcc actgatgacc 1020
 aacaataatg tagtaaaggt ggactccgtt taa 1053

<210> 2
 <211> 1089
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5

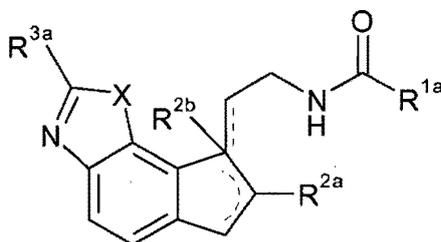
<400> 2
 atgtcagaga acggctcctt cgccaactgc tgcgaggcgg gcgggtgggc agtgcgcccg 60
 ggctggtcgg gggctggcag cgcgcggccc tccaggacc ctcgacctcc ctgggtggct 120
 ccagcgtgt ccgcggtgct catcgtcacc accgccgtgg acgtcgtggg caacctcctg 180
 gtgatcctct ccgtgctcag gaaccgcaag ctccggaacg caggtaattt gttcttggtg 240

ES 2 523 410 T3

agtctggcat tggctgacct ggtggtggcc ttctaccctt acccgctaatt cctcgtggcc 300
 atcttctatg acggctgggc cctgggggag gagcactgca aggccagcgc ctttgtgatg 360
 ggcttgagcg tcatcggctc tgtcttcaat atcactgcca tcgccattaa ccgctactgc 420
 tacatctgcc acagcatggc ctaccaccga atctaccggc gctggcacac ccctctgcac 480
 atctgcctca tctggctcct caccgtggtg gccttgctgc ccaacttctt tgtggggctc 540
 ctggagtacg acccaagcat ctattctctc accttcatcc agaccgccag caccaggtac 600
 acggcggcag tgggtggtcat ccaacttctc ctccctatcg ctgtcgtgtc cttctgctac 660
 ctgcgcatct ggggtgctggt gcttcaggcc cgcaggaaag ccaagccaga gagcaggctg 720
 tgcctgaagc ccagcgactt ggggagcttt ctaaccatgt ttgtggtggt tgtgatcttt 780
 gccatctgct gggctccact taactgcctc ggctctgctg tggccatcaa cccccaagaa 840
 atggctcccc agatccctga ggggctatct gtcactagct acttactggc ttatttcaac 900
 agctgcctga atgccattgt ctatgggctc ttgaaccaa aacttcgcag ggaatacaag 960
 aggatcctct tggccctttg gaaccacgg cactgcattc aagatgcttc caagggcagc 1020
 cacgcggagg ggctgcagag cccagctcca cccatcattg gtgtgcagca ccaggcagat 1080
 gctctctag 1089

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula:



en la que

5 R^{1a} es (a) alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquil C₁₋₆-carboniloxi, hidroxilo y un átomo de halógeno, (b) cicloalquilo C₃₋₆, (c) fenilo o (d) mono- o di-alquil C₁₋₆amino;

R^{2a} es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^{2b} es un átomo de hidrógeno o hidroxilo;

10 R^{3a} es (a) un átomo de hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre fenilo, hidroxilo, un átomo de halógeno,

Alquil C₁₋₆-carbonilo, aralquilo C₇₋₁₃ y piridilo, (c) cicloalquilo C₃₋₆, (d) fenilo, (e) alcoxi C₁₋₆, (f) mercapto, (g) alquiltio C₁₋₆ o (h) mono- o di-alquil C₁₋₆amino;

X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y

_____ indica un enlace sencillo o un doble enlace,

15 o su sal.

2. El compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona entre

N-[2-(2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etil]acetamida,

N-[2-(2-metil-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,

N-[2-(2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno)etil]propionamida,

20 N-{2-[2-(4-fenilbutil)-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-ilideno]etil} acetamida,

N-[2-(2-metil-6,7-dihidro-8H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-ilideno)etil]acetamida,

N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,

(R)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,

(S)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,

25 N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]propionamida,

(R)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]propionamida,

(S)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]propionamida,

N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-il)etil]acetamida,

(R)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-il)etil]acetamida,

30 (S)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-il)etil]acetamida,

N-[2-(2-etil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,

(R)-N-[2-(2-etil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,

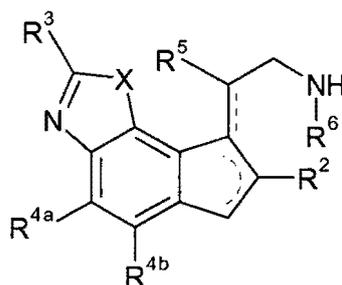
(S)-N-[2-(2-etil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,

N-[2-(2-methoxi-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida,

(R)-N-[2-(2-methoxi-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida, and

(S)-N-[2-(2-methoxi-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida, o su sal

- 5 3. El compuesto según la reivindicación 1, que es (S)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida, o su sal.
4. El compuesto según la reivindicación 1, que es (S)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]propionamida, o su sal.
5. El compuesto según la reivindicación 1, que es N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-il)etil]acetamida, o su sal.
- 10 6. El compuesto según la reivindicación 1, que es (S)-N-[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]tiazol-8-il)etil]acetamida, o su sal.
7. El compuesto según la reivindicación 1, que es N-[2-(2-metoxi-7,8-dihidro-6H-indeno[5,4-d][1,3]oxazol-8-il)etil]acetamida, o su sal.
8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, que es un agente que se ha de utilizar para la profilaxis o el tratamiento del trastorno del sueño.
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, que es un agente que se ha de utilizar para la profilaxis o el tratamiento de depresión, ansiedad o trastorno bipolar.
- 20 11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en la profilaxis o el tratamiento de un trastorno del sueño.
12. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un trastorno del sueño.
- 25 13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en la profilaxis o el tratamiento de depresión, ansiedad o trastorno bipolar.
14. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de depresión, ansiedad o trastorno bipolar.
15. Un compuesto representado por la fórmula:



30 en la que

R² es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ es (a) un átomo de hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre fenilo, hidroxilo, un átomo de halógeno, alquil C₁₋₆-carbonilo, aralquilo C₇₋₁₃ y piridilo, (c) cicloalquilo C₃₋₆, (d) fenilo, (e) alcoxi C₁₋₆, (f) mercapto, (g) alquiltio C₁₋₆ o (h) mono- o di-alquil C₁₋₆amino;

35 R^{4a}, R^{4b}, R⁵ y R⁶ son cada uno un átomo de hidrógeno;

X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y

----- indica un enlace sencillo o un doble enlace,

o su sal.