(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 547 269**

(51) Int. CI.:

C07D 209/08 (2006.01)
C07C 271/24 (2006.01)
C07D 203/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2009 E 09781678 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2315748**

(54) Título: **Procedimientos para la preparación de éster metílico de ácido 4-oxo-octahidro-indol-1-carboxílico y derivados del mismo**

(30) Prioridad:

12.08.2008 US 88156 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.10.2015

(73) Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es:

KUESTERS, ERNST;
ACEMOGLU, MURAT;
LUSTENBERGER, PHILIPP;
SEDELMEIER, GOTTFRIED;
SCHMIDT, BEAT y
PENN, GERHARD

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

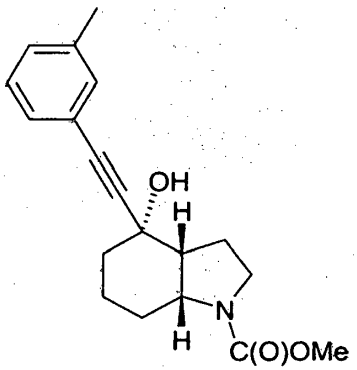
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Procedimientos para la preparación de éster metílico de ácido 4-oxo-octahidro-indol-1-carboxílico y derivados del mismo

La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de enantiómeros de ésteres (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-alquílicos del ácido carbámico y de enantiómeros de 1-carbalcoxi-4-cetoperhidroindol.

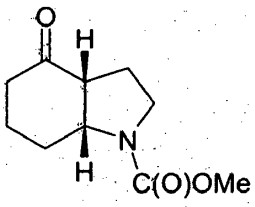
El documento WO 03/47581 describe una serie de derivados de acetileno que tienen actividad hacia los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluRs) humanos. En particular, se describe el compuesto éster metílico del ácido (3aR,4S,7aR)-4-hidroxi-4-m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico, que se puede obtener en forma de base libre o de sal de adición de ácido y tiene la fórmula (I):



(I)

El documento WO 03/47581 describe también un procedimiento para la producción del compuesto anterior que implica la hidrogenación de un derivado de 1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona. La etapa de hidrogenación es engorrosa, con bajo rendimiento y tiene escasa selectividad para el éstereoisómero (3aR,4S,7aR). También se forma un subproducto indeseable.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento alternativo para la producción de un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende hacer reaccionar 3-etiniltolueno con un compuesto de la fórmula (II) o una de sus sales:

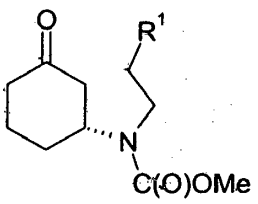


(II)

para formar el compuesto de fórmula (I) y opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable.

La reacción anterior se realiza preferiblemente en presencia de una base que promueve la desprotonación del grupo etinilo. En una realización, la base es un reactivo de alquil-litio, tal como n-hexil-litio. La reacción se puede realizar en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano.

Un compuesto de fórmula (II) se puede obtener por ciclización de un compuesto de la fórmula (III) o una de sus sales:



(III)

en donde R^1 es un grupo eliminable.

La ciclización se puede realizar usando una base que desprotone la posición 2 del anillo de ciclohexanona. A modo de ejemplo, la base puede comprender una mezcla de pirrolidina y trietilamina. La reacción se puede realizar en un disolvente orgánico, tal como tolueno.

Los grupos eliminables adecuados representados por R^1 serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, halógeno, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, tosilatos, mesilatos, alquilsulfonatos, por ejemplo, metanosulfonato y halosulfonatos, por ejemplo fluorosulfonato.

El compuesto de fórmula (III) comprende preferiblemente un exceso del enantiómero (R) como se representa en la fórmula anterior, más preferiblemente en una forma sustancialmente pura de dicho enantiómero. En una realización, el compuesto de fórmula (III) comprende más del 70%, más preferiblemente más del 90%, más preferiblemente más del 95% del enantiómero (R). El enantiómero deseado se puede obtener por resolución de una mezcla enantiomérica, por ejemplo, una mezcla racémica, de un compuesto de fórmula (III). En una realización, la resolución se realiza usando cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) quiral que implica el uso de una fase estacionaria quiral.

Un compuesto de fórmula (III) se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula $R^1C(O)OMe$, con un compuesto de la fórmula (IV) o una de sus sales:

(IV)

Un compuesto de fórmula (IV) se puede obtener haciendo reaccionar ciclohexen-2-ona con aziridina o una de sus sales. La reacción se puede realizar en presencia de un disolvente orgánico, tal como tolueno. Procedimientos adecuados se ilustran en los Ejemplos de la presente memoria.

La invención incluye los procedimientos anteriores para la preparación del compuesto de fórmula (I), así como cada una de sus etapas y todas las combinaciones de etapas secuenciales. Como se ha mencionado anteriormente, el compuesto de fórmula (I) se puede convertir además en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en particular la forma de sal de adición de ácido. Las sales de adición de ácido se pueden obtener de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, por adición de ácido a la última etapa de reacción o antes de la recristalización.

La invención se refiere también al uso de los diversos compuestos, por ejemplo, seleccionados de los compuestos de las fórmulas (II) y (III), y sus sales, para la producción de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El compuesto de fórmula (I), o los compuestos intermedios, se puede purificar y/o separar por un método convencional, tal como recristalización, cromatografía en columna, destilación, separación por centrifugación, lavado o secado.

El compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede formular con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, para formar una composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser composiciones para administración enteral, tales como nasal, rectal u oral, o parenteral, tal como intramuscular o intravenosa, a animales de sangre caliente (seres humanos y animales) que comprenden una dosis eficaz del ingrediente farmacológico activo solo o junto con una cantidad significativa de un vehículo farmacéuticamente aceptable. La dosis del ingrediente activo depende de la especie de animal de sangre caliente, peso corporal, edad y estado individual, datos farmacocinéticos individuales, enfermedad que se ha de tratar y modo de administración.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 95%, preferiblemente desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 90%, de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden estar, por ejemplo, en forma de dosis unitaria, tal como en forma de ampollas, viales, supositorios, grageas, comprimidos o cápsulas.

Alternativamente, los compuestos se pueden administrar, por ejemplo, tópicamente en forma de una crema, gel o similares, o por inhalación, por ejemplo, en forma de polvo seco.

Ejemplos de composiciones que comprenden un agente de la invención incluyen, por ejemplo, una dispersión sólida, una solución acuosa, que contiene por ejemplo un agente solubilizante, una microemulsión y una suspensión de un agente de la invención. La composición puede ser tamponada a un pH en el intervalo de, por ejemplo de 3,5 a 9,5, por un tampón adecuado.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar de una manera conocida *per se*, por ejemplo por medio de procesos convencionales de disolución, liofilización, mezclamiento, granulación o confección.

Un compuesto de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con irregularidades de la transmisión de las señales glutamatérgicas y de trastornos del sistema nervioso mediados completamente o en parte por mGluR5. La actividad hacia mGluRs se puede determinar de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en el documento WO 03/047581.

Los trastornos asociados con irregularidades de la transmisión de las señales glutamatérgicas son por ejemplo epilepsia, isquemias cerebrales, especialmente isquemias agudas, enfermedades isquémicas del ojo, espasmos musculares, tales como la espasticidad local o general y, en particular, convulsiones o dolor.

Trastornos del sistema nervioso mediados completamente o en parte por mGluR5 incluyen, por ejemplo, procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, tales como la enfermedad de Parkinson, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, enfermedades psiquiátricas, tales como esquizofrenia y ansiedad, depresión, dolor, comezón y abuso de drogas, por ejemplo, abuso de alcohol y nicotina y trastornos por consumo de cocaína.

Para todas las indicaciones antes mencionadas, la dosificación apropiada variará naturalmente dependiendo de, por ejemplo, el compuesto empleado, el hospedante, el modo de administración y la naturaleza y gravedad de la afección que se ha de tratar. Sin embargo, en general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales a una dosificación diaria desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del animal. En mamíferos mayores, por ejemplo seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 5 a 1500 mg, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg del compuesto administrado convenientemente en dosis divididas hasta 4 veces al día o en forma de liberación prolongada.

Un compuesto de fórmula (I) se puede administrar bien solo o en combinación con otros agentes farmacéuticos eficaces en el tratamiento de los estados antes mencionadas.

Para indicaciones de dolor, se pueden usar los compuestos de la invención en combinación con agentes analgésicos (opiáceos) o con fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), tales como Rofecoxib (Vioxx®), Celecoxib (Celebrex®) o Lumiracoxib (Prexige®).

Para indicaciones de trastornos por uso de nicotina, se pueden usar los compuestos de la invención en combinación con bupropiona (Zyban®).

La invención proporciona también una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con una proporción relativamente menor de uno o más compuestos intermedios, por ejemplo, seleccionados entre los compuestos de fórmulas (II), (III) y (IV), y sus sales.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Los Ejemplos 2-5, 8-15, 17-20 y 23-30 son Ejemplos de referencia.

La 3-(1-aziridinil)ciclohexanona se sintetiza de acuerdo con la bibliografía (J.E. Dolfini et al., *Tetrahedron Letters*, Nº 25, pp. 2053-2058, 1965)

Ejemplos 1-5: Síntesis de ésteres (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-alquílicos del ácido carbámico

Se disuelven 21,6 mmol de 3-(1-aziridinil)-ciclohexanona en 15 mL de tolueno y se enfrían hasta 0ºC. Antes de 20 minutos se añaden a la solución transparente 21,6 mmol de cloroformiato de alquilo (reacción exotérmica). La temperatura se mantiene entre 0-10ºC. La solución de color amarillento a pardo se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante 1 hora más. El disolvente y los reactivos en exceso se eliminan a vacío (60ºC/20 mbar) y el aceite restante se trata tres veces con 5 mL de tolueno para eliminar bajo vacío el cloroformiato de alquilo que no ha reaccionado, obteniéndose:

4,95 g de éster (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-metílico del ácido carbámico (ejemplo 1)

5,22 g de éster (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-etílico del ácido carbámico (ejemplo 2)

5,53 g de éster (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-propílico del ácido carbámico (ejemplo 3)

5,92 g de éster (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-butílico del ácido carbámico (ejemplo 4)

6,27 g de éster (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-neopentílico del ácido carbámico (ejemplo 5)

Ejemplos 6-15: Síntesis de (R) y (S)-ésteres (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-alquílicos del ácido carbámico

Se disuelven 5 g de un éster (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-alquílico del ácido carbámico racémico en 50 mL de heptano/2-propanol = 1/1 (V/V) y se inyectan en una columna Chiralpak-AD preparativa (tamaño de partícula: 20 µm, dimensiones de la columna: longitud 30 cm x D.I. 10 cm). Utilizando heptano/2-propanol/metanol = 90/7,5/2,5 (V/V/V)

como fase móvil a la temperatura ambiente y un caudal de 400 mL/min, se consigue la separación en la línea base en 60 min mientras que el enantiómero R se eluye siempre antes que su enantiómero S. Se realiza una segunda operación cromatográfica bajo condiciones idénticas y se reunen las fracciones correspondientes. Los disolventes se eliminan a vacío, obteniéndose:

4,6 g de (R)-éster (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-metílico del ácido carbámico (ejemplo 6)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,47 (m, 1 H) 1,79 (m, 1 H) 1,92 (m, 2 H) 2,13 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H) 2,25 (m, 1 H) 2,31 (dt, 1 H) 2,81 (m ancho, 1 H) 3,49 (t, *J*=7,17 Hz, 2 H) 3,60 (s, 3 H) 3,61 - 3,68 (m, 2 H) 3,89 - 3,98 (m, 1 H)

4,5 g de (S)-éster (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-metílico del ácido carbámico (ejemplo 7)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,47 (m, 1 H) 1,79 (m, 1 H) 1,92 (m, 2 H) 2,13 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H) 2,25 (m, 1 H) 2,31 (dt, 1 H) 2,81 (m ancho, 1 H) 3,49 (t, *J*=7,17 Hz, 2 H) 3,60 (s, 3 H) 3,61 - 3,68 (m, 2 H) 3,89 - 3,98 (m, 1 H)

4,2 g de (R)-éster (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-etílico del ácido carbámico (ejemplo 8)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (t, *J*=7,02 Hz, 3 H) 1,47 (m, 1 H) 1,78 (m, 1 H) 1,92 (m, 2 H) 2,12 (dd, *J*=14,27, 1,91 Hz, 1 H) 2,25 (d, 1 H) 2,31 (dt, *J*=14,04, 7,02 Hz, 1 H) 2,80 (m ancho, 1 H) 3,49 (t, *J*=7,25 Hz, 2 H) 3,63 (m, 2 H) 3,93 (m, 1 H) 4,05 (q, *J*=7,02 Hz, 2 H)

4,4 g de (S)-éster (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-etílico del ácido carbámico (ejemplo 9)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (t, *J*=7,02 Hz, 3 H) 1,47 (m, 1 H) 1,78 (m, 1 H) 1,92 (m, 2 H) 2,12 (dd, *J*=14,27, 1,91 Hz, 1 H) 2,25 (d, 1 H) 2,31 (dt, *J*=14,04, 7,02 Hz, 1 H) 2,80 (m ancho, 1 H) 3,49 (t, *J*=7,25 Hz, 2 H) 3,63 (m, 2 H) 3,93 (m, 1 H) 4,05 (q, *J*=7,02 Hz, 2 H)

3,8 g de (R)-éster (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-propílico del ácido carbámico (ejemplo 10)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H) 1,47 (qt, *J*=13,49, 3,87 Hz, 1 H) 1,58 (m, *J*=7,25, 7,00, 7,00, 7,00, 7,00 Hz, 2 H) 1,79 (m ancho, 1 H) 1,92 (m, 2 H) 2,12 (m, 1H) 2,25 (m ancho, 1 H) 2,29 (dt, *J*=14,04, 7,02 Hz, 1 H) 2,79 (m ancho, 1 H) 3,50 (m, 2 H) 3,63 (m, 2 H) 3,85 - 4,09 (m, 3 H)

3,8 g de (S)-éster (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-propílico del ácido carbámico (ejemplo 11)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H) 1,47 (qt, *J*=13,49, 3,87 Hz, 1 H) 1,58 (m, *J*=7,25, 7,00, 7,00, 7,00, 7,00 Hz, 2 H) 1,79 (m ancho, 1 H) 1,92 (m, 2 H) 2,12 (m, 1 H) 2,25 (m ancho, 1 H) 2,29 (dt, *J*=14,04, 7,02 Hz, 1 H) 2,79 (m ancho, 1 H) 3,50 (m, 2 H) 3,63 (m, 2 H) 3,85 - 4,09 (m, 3 H)

3,2 g de (R)-éster (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-butílico del ácido carbámico (ejemplo 12)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H) 1,32 (sxt, *J*=7,42 Hz, 2 H) 1,47 (m, *J*=13,54, 3,76 Hz, 1 H) 1:55 (m, 2 H) 1,78 (s ancho, 1 H) 1,92 (m, 2 H) 2,12 (dd, *J*=14,19, 1,68 Hz, 1 H) 2,25 (m ancho, 1 H) 2,31 (dt, *J*=14,11, 6,33 Hz, 1 H) 2,81 (m ancho, 1 H) 3,49 (t, *J*=7,17 Hz, 2 H) 3,63 (m, 2 H) 3,93 (m, 1 H) 4,00 (t, *J*=6,41 Hz, 2 H)

3,4 g de (S)-éster (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-butílico del ácido carbámico (ejemplo 13)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H) 1,32 (sxt, *J*=7,42 Hz, 2 H) 1,47 (m, *J*=13,54, 3,76 Hz, 1 H) 1,55 (m, 2 H) 1,78 (s ancho, 1 H) 1,92 (m, 2 H) 2,12 (dd, *J*=14,19, 1,68 Hz, 1 H) 2,25 (m ancho, 1 H) 2,31 (dt, *J*=14,11, 6,33 Hz, 1 H) 2,81 (m ancho, 1 H) 3,49 (t, *J*=7,17 Hz, 2 H) 3,63 (m, 2 H) 3,93 (m, 1 H) 4,00 (t, *J*=6,41 Hz, 2 H)

4,8 g de (R)-éster (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-neopentílico del ácido carbámico (ejemplo 14)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 0,90 (s, 9 H) 1,47 (m, 1 H) 1,79 (m ancho, 1 H) 1,94 (m ancho, 2 H) 2,13 (m, 1 H) 2,24 (m ancho, 1 H) 2,31 (dt, *J*=14,04, 6,10 Hz, 1 H) 2,82 (m ancho, 1 H) 3,52 (t, *J*=7,17 Hz, 2 H) 3,64 (m, 2 H) 3,73 (m ancho, 2 H) 3,94 (m, 1 H)

5,2 g de (S)-éster (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-neopentílico del ácido carbámico (ejemplo 15)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (s, 9 H) 1,47 (m, 1 H) 1,79 (m ancho, 1 H) 1,94 (m ancho, 2 H) 2,13 (m, 1 H) 2,24 (m ancho, 1 H) 2,31 (dt, *J*=14,04, 6,10 Hz, 1 H) 2,82 (m ancho, 1 H) 3,52 (t, *J*=7,17 Hz, 2 H) 3,64 (m, 2 H) 3,73 (m ancho, 2 H) 3,94 (m, 1 H)

Ejemplos 16-20: Síntesis de 1-carbalcoxi-4-cetoperhidroindol

Se disuelven 15 mmol de ésteres (2-cloroetil)(3-oxociclohexil)-alquílicos del ácido carbámico en 15 mL de cloruro de metileno. A la solución de color anaranjado se añaden 1,07 g de pirrolidina y 1,52 g de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 16 h a la temperatura ambiente y finalmente se diluye con 45 mL de acetato de isopropilo y 30 mL de agua. Bajo agitación el pH de la emulsión se ajusta a pH = 2 y se continúa la agitación durante otros 30 min. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrae dos veces con 20 mL de acetato de isopropilo y la fase orgánica reunida se lava tres veces con 20 mL de agua cada vez. El disolvente se elimina a vacío (50ºC/20 mbar) obteniéndose:

2,55 g de 1-carbometoxi-4-cetoperhidroindol (ejemplo 16)

2,70 g de 1-carboetoxi-4-cetoperhidroindol (ejemplo 17)

2,98 g de 1-carbopropoxi-4-cetoperhidroindol (ejemplo 18)

3,15 g de 1-carbobutoxi-4-cetoperhidroindol (ejemplo 19)

3,34 g de 1-carboneopentoxi-4-cetoperhidroindol (ejemplo 20)

Ejemplos 21-30: Síntesis de (S,S)- y (R,R)-1-carbalcoxi-4-cetoperhidroindol

Se disuelven 5 g de 1-carbalcoxi-4-cetoperhidroindol racémico en 50 mL de heptano/2-propanol = 1/1 (V/V) y se inyectan en una columna Chiralpak-AD preparativa (tamaño de partícula: 20 µm, dimensiones de la columna: longitud 30 cm x D.I. 10 cm). Utilizando heptano/2-propanol/metanol = 90/7,5/2,5 (V/V/V) como fase móvil a la temperatura ambiente y un caudal de 400 mL/min, se consigue una separación en la línea base en 60 min mientras que el enantiómero S,S se eluye siempre antes que su enantiómero R,R. Los disolventes se eliminan a vacío, obteniéndose:

2,5 g de (S,S)-1-carbometoxi-4-cetoperhidroindol (ejemplo 21)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,58 (m ancho, 2 H) 1,73 (m ancho, 1 H) 1,88 (m, 1 H) 2,01 (m, 1 H) 2,14 (m, 1 H) 2,19 (m, 1 H) 2,37 (td, *J*=10,76, 5,65 Hz, 1 H) 2,82 (m, 1 H) 3,29 (m, 2 H) 3,57 (s, 3 H) 4,04 (m, 1 H)

2,4 g de (R,R)-1-carbometoxi-4-cetoperhidroindol (ejemplo 22)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,58 (m ancho, 2 H) 1,73 (m ancho, 1 H) 1,88 (m, 1 H) 2,01 (m, 1 H) 2,14 (m, 1 H) 2,19 (m, 1H) 2,37 (td, *J*=10,76, 5,65 Hz, 1 H) 2,82 (m, 1 H) 3,29 (m, 2 H) 3,57 (s, 3 H) 4,04 (m, 1 H)

1,5 g de (S,S)-1-carboetoxi-4-cetoperhidroindol (ejemplo 23)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) 8 ppm 1,16 (t, *J*=7,10 Hz, 3 H) 1,57 (m, 2 H) 1,75 (m ancho, 1 H) 1,88 (m, 1 H) 2,02 (d, *J*=4,58 Hz, 1 H) 2,13 (m, 1 H) 2,19 (m, 1H) 2,38 (td, *J*=10,64, 5,57 Hz, 1 H) 2,83 (m, 1 H) 3,28 (m, 2 H) 4,03 (m, 3 H)

2,4 g de (R,R)-1-carboetoxi-4-cetoperhidroindol (ejemplo 24)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (t, *J*=7,10 Hz, 3 H) 1,57 (m, 2 H) 1,75 (m ancho, 1 H) 1,88 (m, 1 H) 2,02 (d, *J*=4,58 Hz, 1 H) 2,13 (m, 1 H) 2,19 (m, 1 H) 2,38 (td, *J*=10,64, 5,57 Hz, 1 H) 2,83 (m, 1 H) 3,28 (m, 2 H) 4,03 (m, 3 H)

2,3 g de (S,S)-1-carbopropoxi-4-cetoperhidroindol (ejemplo 25)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H) 1,56 (m, 4 H) 1,76 (m ancho, 1 H) 1,88 (m, 1 H) 2,02 (m, 1 H) 2,14 (m ancho, 1 H) 2,05 (m, 1 H) 2,36 (dt, *J*=10,68, 5,34 Hz, 1 H) 2,83 (m, 1 H) 3,29 (m, 2 H) 3,93 (m, 2 H) 4,04 (m, 1 H)

2,1 g de (R,R)-1-carbopropoxi-4-cetoperhidroindol (ejemplo 26)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H) 1,56 (m, 4 H) 1,76 (m ancho, 1 H) 1,88 (m, 1 H) 2,02 (m, 1 H) 2,14 (m ancho, 1H) 2,05 (m, 1 H) 2,36 (dt, *J*=10,68, 5,34 Hz, 1 H) 2,83 (m, 1 H) 3,29 (m, 2 H) 3,93 (m, 2 H) 4,04 (m, 1 H)

2,3 g de (S,S)-1-carbobutoxi-4-cetoperhidroindol (ejemplo 27)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H) 1,3,2 (dq, *J*=14,97, 7,42 Hz, 2 H) 1,54 (m, 4 H) 1,75 (m ancho, 1 H) 1,88 (m, 1 H) 2,02 (m, 1 H) 2,13 (m ancho, 1 H) 2,19 (m, 1H) 2,73 (dt, *J*=10,83, 5,42 Hz, 1 H) 2,83 (m, 1 H) 3,29 (m, 2 H) 3,99 (m, 3 H)

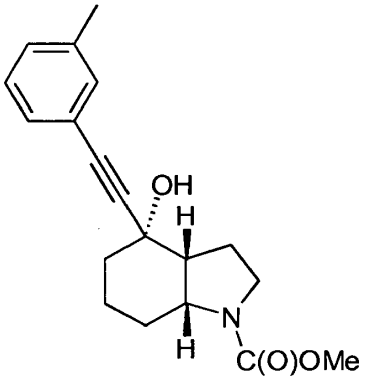
2,0 g de (R,R)-1-carbobutoxi-4-cetoperhidroindol (ejemplo 28)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H) 1,32 (dq, *J*=14,97, 7,42 Hz, 2 H) 1,54 (m, 4 H) 1,75 (m ancho, 1 H) 1,88 (m, 1 H) 2,02 (m, 1 H) 2,13 (m ancho, 1 H) 2,19 (m, 1 H) 2,73 (dt, *J*=10,83, 5,42 Hz, 1 H) 2,83 (m, 1 H) 3,29 (m, 2 H) 3,99 (m, 3 H)

1,7 g de (S,S)-1-carboneopentoxi-4-cetoperhidroindol (ejemplo 29)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (s, 9 H) 1:59 (m, 2 H) 1,75 (sm ancho, 1 H) 1,90 (m, 1 H) 2,03 (m, 1 H) 2,14 (m ancho, 1 H) 2,20 (m, 1 H) 2,36 (dt, *J*=10,83, 5,34 Hz, 1 H) 2,84 (m, 1 H) 3,33 (m, 2 H) 3,68 (m ancho, 2 H) 4,07 (m ancho, 1 H)

1,5 g de (R,R)-1-carboneopentoxi-4-cetoperhidroindol (ejemplo 30)
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (s, 9 H) 1,59 (m, 2 H) 1,75 (sm ancho, 1 H) 1,90 (m, 1 H) 2,03 (m, 1 H) 2,14 (m ancho, 1 H) 2,20 (m, 1 H) 2,36 (dt, *J*=10,83, 5,34 Hz, 1 H) 2,84 (m, 1 H) 3,33 (m, 2 H) 3,68 (m ancho, 2 H) 4,07 (m ancho, 1 H)

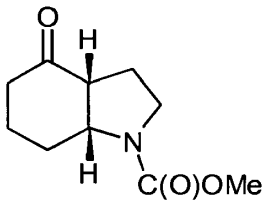
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



(I)

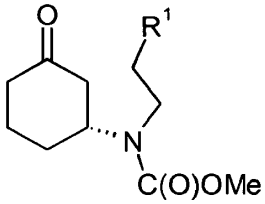
que comprende hacer reaccionar 3-etiniltolueno con un compuesto de la fórmula (II) o una de sus sales:



(II)

para formar el compuesto de fórmula (I) y convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable.

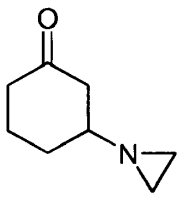
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (II) se obtiene por ciclización de un compuesto de la fórmula (III) o una de sus sales:



(III)

en donde R^1 es un grupo eliminable.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de fórmula (III) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula $R^1C(O)OMe$ con un compuesto de la fórmula (IV) o una de sus sales:

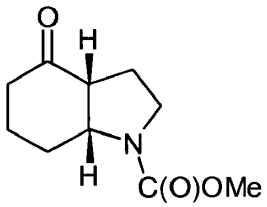


(IV)

4. Un procedimiento de acuerdo con reivindicación 3, en donde el compuesto de fórmula (IV) se obtiene haciendo reaccionar ciclohexen-2-ona con aziridina o una de sus sales.

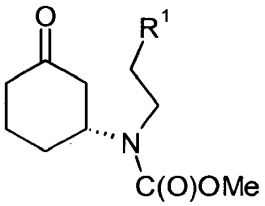
5. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además formular el compuesto de fórmula (I) en una composición farmacéutica.

6. Un procedimiento para la producción de un compuesto de la fórmula (II) o una de sus sales:



(II)

que comprende la ciclización de un compuesto de la fórmula (III) o una de sus sales:

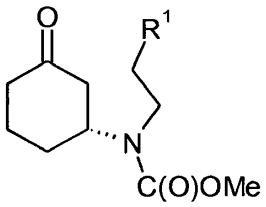


(III)

en donde R^1 es un grupo eliminable.

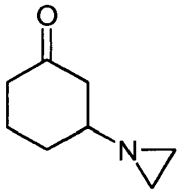
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el compuesto de fórmula (III) se obtiene de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4.

8. Un procedimiento para la producción de un compuesto de la fórmula (III) o una de sus sales:



(III)

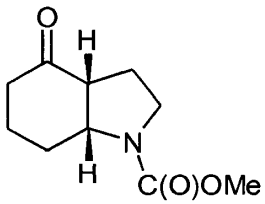
en donde R^1 es un grupo eliminable;
que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula $R^1C(O)OMe$ con un compuesto de la fórmula (IV) o una de sus sales:



(IV)

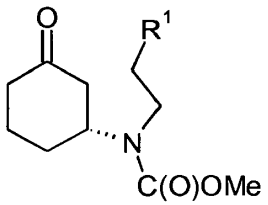
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el compuesto de fórmula (IV) se obtiene de acuerdo con la reivindicación 4.

10. Un compuesto de la fórmula (II) o una de sus sales:



(II)

11. Un compuesto de la fórmula (III) o una de sus sales:



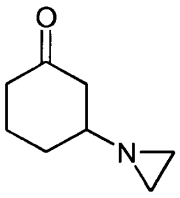
(III)

en donde R^1 es un grupo eliminable seleccionado de halógeno, tosilatos, mesilatos, alquilsulfonatos y halosulfonatos.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R^1 es un grupo eliminable seleccionado de cloro, bromo, yodo, metanosulfonato y fluorosulfonato.

13. Uso de un compuesto de la reivindicación 10 o reivindicación 11, para la fabricación de un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Uso de un compuesto de la fórmula (IV) o una de sus sales:



(IV)

para la fabricación de un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Uso de ciclohexen-2-ona, aziridina o una de sus sales para la fabricación de un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.