

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 705**

21 Número de solicitud: 201430635

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

B01J 23/745 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

30.04.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.10.2015

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO - EUSKAL
HERRIKO UNIBERTSITATEA (UPV/EHU) (100.0%)
Barrio Sarriena, s/n
48940 Leioa (Bizkaia) ES**

72 Inventor/es:

**DÍAZ DE SARRALDE, Jokin;
HERRERO CORRAL, María Teresa;
SANMARTÍN FACES, Raúl y
DOMÍNGUEZ PÉREZ, Esther**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

54 Título: **Procedimiento para la preparación de poliheterociclos nitrogenados catalizado por compuestos de hierro**

57 Resumen:

Procedimiento para la preparación de poliheterociclos nitrogenados catalizado por compuestos de hierro.

La invención describe un nuevo procedimiento para la preparación de poliheterociclos nitrogenados de fórmula (I), por reacción tándem de acoplamiento/doble heterociclación de una amina orto-funcionalizada de fórmula (II) y un ácido alquinoico de fórmula (III) catalizada por un compuesto de hierro, tal como Fe (0), una sal o un complejo de Fe(II) o Fe(III), en ausencia de disolvente o empleando un disolvente apolar o un disolvente polar aprótico, y opcionalmente en presencia de un derivado de piridina.

ES 2 549 705 A1

DESCRIPCIÓN

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE POLIHETEROCICLOS NITROGENADOS CATALIZADO POR COMPUESTOS DE HIERRO

5

Campo de la invención

La presente invención se enmarca dentro del sector químico y/o farmacéutico. En concreto, la invención se refiere a un procedimiento que concierne a la síntesis regioselectiva de poliheterociclos nitrogenados por reacción de un ácido alquinoico y una amina *orto* funcionalizada a través de un proceso tándem de acoplamiento/doble heterociclación catalizada por un compuesto de hierro y opcionalmente además en presencia de un derivado de piridina.

10

Antecedentes de la invención

La síntesis eficiente de heterociclos nitrogenados policíclicos suscita gran interés en el ámbito académico e industrial debido a que dichos compuestos son unidades estructurales presentes en multitud de productos naturales y sintéticos con interesantes propiedades biológicas y farmacológicas. Debido a la gran diversidad y relativa complejidad de los compuestos poliheterocíclicos nitrogenados, los métodos de síntesis existentes son muy variados, generalmente específicos para cada tipo de estructura y, en la mayoría de los casos, consisten en rutas sintéticas de varias etapas. En los últimos años, sin embargo, las metodologías basadas en reacciones en cascada de alquinos catalizadas por metales de transición han demostrado ser una opción muy atractiva para llevar a cabo la preparación de dichas estructuras ya que, además de presentar las ventajas asociadas a todos los métodos catalíticos, evitan la pérdida de tiempo y de dinero que conllevan las operaciones de aislamiento y purificación de intermedios necesarias en las síntesis por pasos.

15

20

En este contexto, se han preparado heterociclos nitrogenados fusionados a través de reacciones en cascada de alquinos catalizadas por compuestos de cobre [Verma, A. K.; Kesharwani, T.; Singh, J.; Tandon, V.; Larock, R. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1138; Ohta, Y.; Kubota, Y.; Watabe, T.; Chiba, H.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6299; Ohta, Y.; Chiba, H.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3535; Ohno, H.; Ohta, Y.; Oishi, S.; Fujii, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2295].

25

Asimismo, se han descrito metodologías con este mismo objetivo que emplean catalizadores de paladio [Liu, J.; Zhang, Y.; Li, G.; Roschangar, F.; Farina, V.; Senanayake, Ch. H.; Lu, B. Z. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2667; Chernyak, D.; Gevorgyan, V.; Chernyak, D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5558]. Compuestos de oro han demostrado ser eficientes en dicho tipo de procesos, en solitario [Feng, E.; Zhou, Y.; Zhang, D.; Zhang, L.; Sun, H.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3274; Patil, N. T.; Mutyala, A. K.; Lakshmi, P. G. V. V.; Gajula, B.; Shridhar, B.; Pottireddygary, G. R.; Rao, T. P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5963; Zhou, Y.; Zhai, Y.; Ji, X.; Liu, G.; Feng, E.; Ye, D.; Zhao, L.; Jiang, H.; Liu, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 373], o en combinación con especies de otros metales tales como iterbio [Wang, X.; Dong, Sh.; Yao, Zh.; Daka, Ph.; Hong, W.; Xu, Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 22] o plata [Ji, X.; Zhou, Y.; Wang, J.; Zhao, L.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4312; Zhou, Y.; Li, J.; Ji, X.; Zhou, W.; Zhang, X.; Qian, W.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1239].

30

35

Otros metales han sido utilizados puntualmente en este tipo de metodologías. Así, Patil y colaboradores han llevado a cabo la síntesis de pirroloquinoxalinas, indoloquinoxalinas, indoloquinolinas y tetrahidroquinazolinonas empleando un catalizador de platino [Patil, N. T.; Kavthe, R. D.; Shinde, V. S.; Sridhar, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3371; Patil, N. T.; Kavthe, R. D.; Raut, V. S.; Shinde, V. S.; Sridhar, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1277]. De igual forma, compuestos de bismuto y plata han sido utilizadas en la síntesis de pirroles fusionados a partir de *o*-alquilaniilinas [Wang, L.; Fan, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3596]. Recientemente, Wang y colaboradores han publicado la síntesis de indoloquinazolininas a través de una reacción dominó de hidroaminación-ciclación de alquinos catalizada por bromuro de zinc [Xu, M.; Xu, Ke.; Wang, Sh.; Yao, Z.-J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4675].

40

45

Las secuencias mencionadas comienzan en la mayoría de los casos con el ataque de un nucleófilo al alquino. Patil y colaboradores han demostrado recientemente que es posible acceder a gran variedad de estructuras poliheterocíclicas variando únicamente los grupos funcionales presentes en la especie nucleófila que se adiciona al alquino, si el método desarrollado es lo suficientemente versátil. De esta forma, dichos autores han preparado una librería de heterociclos diversos con 4, 5, 6 e incluso 7 ciclos fusionados por reacción de ácidos alquinoicos y nucleófilos catalizada por un complejo de oro [Patil, N. T.; Shinde V. S.; Sridhar, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2251].

50

55

La síntesis de poliheterociclos nitrogenados a partir de alquinos y a través de reacciones dominó catalizada por metales de transición presenta por tanto muchas ventajas respecto a otras vías sintéticas. Sin embargo, hasta la fecha, todos los métodos de síntesis basados en esta estrategia conllevan el uso de complejos o sales de metales de toxicidad elevada y/o de alto coste y, en consecuencia, las desventajas de carácter medioambiental y económico asociadas a ellos. En definitiva, continúa existiendo en el estado de la técnica la necesidad de un procedimiento eficiente para la preparación de dichos compuestos que sea mediado por catalizadores metálicos de bajo coste y mínima toxicidad.

60

En este sentido, la catálisis mediante compuestos de hierro ha emergido como una alternativa ventajosa al uso de catalizadores de metales preciosos y otros metales de transición convencionales. A diferencia de los anteriores, el hierro es uno de los metales más abundantes de la corteza terrestre, es barato, fácilmente accesible y relativamente no tóxico. [Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317; *Iron Catalysis in Organic Chemistry: Reactions and Applications*; Plietker, B., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008;

65

Sherry, B. D.; Fürstner *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500; Correa, A.; García Mancheño, O.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108; Czaplik, W. M.; Mayer, M.; Cvengros, J.; Jacobi, A. *ChemSusChem* **2009**, *2*, 396; Bolm, C. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 420; Sun, Ch.-L.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chem Rev.* **2011**, *111*, 1293; Sun, X.; Huang, X.; Sun, Ch. *Curr. Inorg. Chem.* **2012**, *2*, 64; Gopalalah, K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3248.]

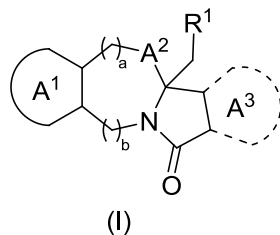
5 Sales y complejos de hierro han sido utilizados en procesos de índole diversa para la síntesis de heterociclos. Así, por ejemplo, se ha empleado hierro o sales de hierro en la síntesis de compuestos nitrogenados como quinazolinonas [véase por ejemplo, Zhou, Y.-R.; Shen, Q.; Le Bescont, J.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett* **2013**, *15*, 6218; Li, J.-X. *RCS Adv.* **2014**, *4*, 6484; Nguyen, T. B.], indoles [véase por ejemplo, Cantagrel, G.; Carné-Carvalet, B.; Meyer, Ch.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4262; Lamar, A. A.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron* **2009**, 3829; Nguyen, Q.; Nguyen, T.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 620], benzimidazoles [véase por ejemplo, Nguyen, T. B.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 118; Kumar, T. B.; Sumanth, Ch.; Rao, A. V. D.; Kalita, D.; Rao, M. S.; Sekhar, K. B. Ch.; Kumar, K. Sh.; Pal, M. *RCS Adv.* **2012**, *2*, 11510], pirrolidinas [Carballo, R. M.; Purino, M.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5334; Lin, A.; Zhang, Z.-W.; Yang, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 386], succinimidas [Driller, K. M.; Klein, H.; Jackstell, R.; Beller, M. *Angew. Chem Int. Ed.* **2009**, *48*, 6041], quinolinas [Rohlmann, R.; Stopka, T.; Richter, H.; García Mancheño, O. *J. Org. Chem.* **2013**, *68*, 2050] o piridonas [Sengupta, T.S.; Gayen, K. S.; Pandit, P.; Maiti, D. K. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1905]. Compuestos de dicho metal han sido utilizados también en la preparación de heterociclos oxigenados como furanos [véase por ejemplo, Li, Ch.-H.; Yuan, G.-Q.; Zheng, J.-H.; He, Z.-J.; Qi, Ch.-R.; Jiang, H.-F. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4202; Cao, H.; Zhan, H.; Wu, J.; Zhong, H.; Lin, Y.; Zhang, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2318], piranos [Miranda, P. O.; Díaz, D. D.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 57] o benzoxazoles [Bonnamour, J.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2665]. Otro ejemplo de preparación de heterociclos mediada por especies de hierro es el caso de la síntesis de benzotiofenos a partir de 1,3-dicetonas y ácidos tiosalicílicos llevada a cabo por Che y colaboradores [Chan, Sh. L.-F.; Low, K.-H.; Yang, Ch.; Hui-Fung, S.; Cheung, H.-F.; Che, Ch.-M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4709].

25 En este contexto, compuestos de hierro, en solitario o en combinación con otros metales, han demostrado ser capaces de activar enlaces triples carbono-carbono frente al ataque de heteronucleófilos o en reacciones de heterocicloadición conducentes a la formación de heterociclos. Kundu y colaboradores han empleado un sistema $FeCl_3/Cu$ para la síntesis en un solo recipiente (one-pot) en agua de *N*-Arlil y *N*-alquiltriazoles a partir de fenilacetileno, azida sódica y haluros de arilo [Saha, B.; Sharma, S.; Sawant, D.; Kundu, B. *Synlett* **2007**, 1591]. Chen y colaboradores han utilizado el mismo sistema catalítico para la síntesis de triazoles por cicloadición de glicosil azidas y alquinos terminales [Salunke, S. B.; Babu, N. S.; Chen, Ch.-T. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10440]. Campagne, Prim y colaboradores han preparado indoles a partir de alquinilaminas empleando sales de hierro y de paladio [Terrason, V.; Michaux, J.; Gaucher, A.; Wehbe, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5332]. La combinación de estos dos metales ha permitido también la síntesis de pirrolocumarinas y pirroloquinolonas a partir de alquinilaminas [Majumdar, K. C.; De, N.; Roy, B. *Synthesis* **2010**, 4207]. Zeni y colaboradores han utilizado sales de hierro y diorganoselenuros en la síntesis de isocromenonas a partir de 2-alquinilaril esteres [Speranca, A.; Godoi, B.; Pinton, S.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6789], 3-calcogenil benzofuranos a partir de 2-alquinilanosoles [Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701], 4-organoselenilisoaxazoles a partir de alquinonas *O*-metiloximas [Speranca, A.; Godoi, B.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1630] y calcogenofeno[2,3-*b*]tiofenos por ciclación de 2-organocalcogen-3-alquiniltiofenos [Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; Rosário, A. R.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2972].

45 A la vista de lo expuesto sigue existiendo la necesidad de proporcionar un procedimiento alternativo, sencillo y eficaz para proporcionar poliheterociclos en general, y en particular de interés farmacéutico o químico, que supere al menos parte de las desventajas de los procedimientos del estado de la técnica actual anteriormente mencionados.

50 Descripción de la invención

En un primer aspecto la invención se relaciona por tanto con un nuevo procedimiento para la preparación de poliheterociclos de fórmula (I):



55 donde

A^1 es un ciclo areno o un ciclo heteroareno fusionado al anillo nitrogenado opcionalmente sustituido con uno o

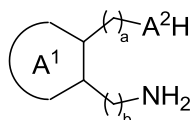
más sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de entre alquilo, arilo, alcoxi, halógeno, nitro y ciano;
 A^2 es NH, N-alquilo, N-arilo, S, CO₂, CONH, CSNH, SO₃ o SO₂NH;
 R^1 es H, alquilo, alcoxi o arilo donde opcionalmente el arilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo, alcoxi, halógeno, nitro o ciano;

5 donde

el anillo de 2-pirrolidinona se encuentra opcionalmente fusionado a un ciclo A^3 ,
 en cuyo caso A^3 es un hidrocarburo cíclico alifático o un ciclo areno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, arilo, alcoxi, halógeno, nitro y ciano; y
 a y b son, iguales o diferentes, el entero 0 ó 1;

10

que comprende hacer reaccionar una amina de fórmula (II):

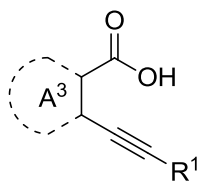


(II)

15

donde A^1 , A^2 , a y b tienen el mismo significado mencionado anteriormente para el compuesto de fórmula general (I),

con un ácido carboxílico de fórmula (III)



(III)

20

que presenta, opcionalmente un ciclo A^3 , teniendo A^3 y R^1 el mismo significado mencionado anteriormente para el compuesto de fórmula general (I),

en presencia de un compuesto de hierro

25

y en ausencia de disolvente o empleando un disolvente apolar o un disolvente polar aprótico.

Los inventores de la presente invención han descubierto que el empleo de un compuesto de hierro, permite la síntesis regioselectiva, en un único paso de reacción, de sistemas poliheterocíclicos nitrogenados poniendo en contacto un ácido alquinoico, de la fórmula anterior (III) y una amina convenientemente funcionalizada de fórmula (II), lo que constituye un método alternativo, y medioambiental y económicamente muy ventajoso para sintetizar este tipo de sistemas poliheterocíclicos nitrogenados.

30

En el contexto de la invención, los términos “**poliheterociclo**” o “**heterociclo policíclico**” se emplean indistintamente y se refieren a aquellos policiclos en los que más de uno de los anillos es un heterociclo.

35

En el contexto de la invención el término “**heterociclo**” se refiere a un compuesto cíclico en el que al menos uno de los átomos que componen el ciclo es un heteroátomo diferente de carbono, como nitrógeno, en cuyo caso el heterociclo es nitrogenado.

40

El adjetivo “**policíclico**” se emplea para calificar a compuestos que presentan dos o más ciclos o anillos fusionados en su estructura, entendiéndose por ciclos o anillos fusionados aquellos que comparten al menos uno de los enlaces y los dos átomos que lo conforman.

45

Asimismo, el término “**ácido alquinoico**” se refiere a un ácido carboxílico alifático o aromático que contiene un enlace triple carbono-carbono en su estructura.

50

El término “**alquilo**” se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, saturado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, -(C1-C6-alquilo), por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, iso-pentilo, 2- metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3- dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo, o un

isómero del mismo. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, p.ej. un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("C1-C3- alquilo"), p.ej. un grupo metilo, etilo, n-propil- o iso-propilo.

5 El término "**arilo**" se refiere a un anillo hidrocarburo mono, bi o tricíclico monovalente aromático o parcialmente aromático, que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 átomos de carbono, particularmente un anillo que tiene 6 átomos de carbono por ejemplo un grupo fenilo, o un grupo bifenilo, o un anillo que tiene 9 átomos de carbono, por ejemplo un grupo indanilo o indenilo, o un anillo que tiene 10 átomos de carbono, por ejemplo un grupo tetralinilo, dihidronaftilo, o naftilo, o un anillo que tiene 13 átomos de carbono, por ejemplo un grupo fluorenilo, o
10 un anillo que tiene 14 átomos de carbono, por ejemplo un grupo antracilo o fenantrilo. El radical arilo opcionalmente puede estar sustituido por uno o más sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de alquilo, arilo, alcoxi, halógeno, nitro y ciano en una o más posiciones disponibles.

15 El término "**alcoxi**" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado de fórmula -O-(C1-C6-alquilo), en el cual el término "C1-C6-alquilo" tiene los valores que se definen precedentemente, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, tert-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, isopentoxi, o n-hexoxi, o un isómero del mismo.

20 El término "**areno**" para definir A¹ y A³ se refiere a un anillo hidrocarburo mono, bi o tricíclico aromático o parcialmente aromático, que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 átomos de carbono, como se han definido anteriormente para el término "arilo", estando el anillo, fusionado como se representa en las fórmulas anteriores. El grupo areno puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de alquilo, arilo, alcoxi, halógeno, nitro y ciano en una o más posiciones disponibles.

25 El término "**heteroareno**" para definir A¹ y A³ se refiere a un anillo de 3 a 15 miembros estables el cual consiste de átomos de carbono y de 1 a 4 átomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con 1 a 4 heteroátomos, de manera más preferible, un anillo de 5 o 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos. Puede ser aromático o parcialmente aromático. En el contexto de la invención pueden ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, el cual puede incluir sistemas de anillo fusionados. Los
30 ejemplos de dichos heterociclos incluyen pero no se limitan a azepinas, bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, pirdina, tiadiazol, tetrahidrofurano, cumarina, morfolina, pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol imidazol, imidazol, etc. El grupo heteroareno puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionado de alquilo, arilo, alcoxi, halógeno, nitro y ciano, en una o más posiciones disponibles.

35 El término "**dialquilamino**" se refiere a un grupo de fórmula -NRR', donde ambos sustituyentes R y R' iguales o diferentes entre sí, son grupos alquilo, como se ha definido anteriormente, tales como por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, etc.

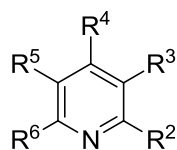
40 En el contexto de la invención, el término "**hidrocarburo cíclico alifático**" para definir a A³ se refiere a un anillo hidrocarburo mono, bi o tricíclico saturado o insaturado con uno o más dobles enlaces, que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 átomos de carbono, fusionado al anillo de 2-pirrolidona como se representa en las fórmulas anteriores. Opcionalmente, uno o más de los átomos que componen el hidrocarburo mono, bi o tricíclico es un heteroátomo diferente de carbono, como N, O y S. El hidrocarburo cíclico puede estar opcionalmente sustituido
45 por uno o más sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de alquilo, arilo, alcoxi, halógeno, nitro y ciano en una o más posiciones disponibles. Ejemplos son ciclohexano, ciclopentano, ciclohexeno, morfolina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, etc.

50 El término "**disolvente apolar**" se refiere a aquellos disolventes orgánicos cuyas moléculas no presentan momentos dipolares permanentes, por ejemplo, hexano, tetracloruro de carbono, tolueno, etc

55 El término "**disolvente polar aprótico**" se refiere a aquellos disolventes cuyas moléculas poseen un momento dipolar no nulo pero no presentan en su estructura enlaces OH o NH, como por ejemplo, el cloroformo, diclorometano, dicloroetano, acetona, tetrahidrofurano, etc

El término "**halógeno**" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

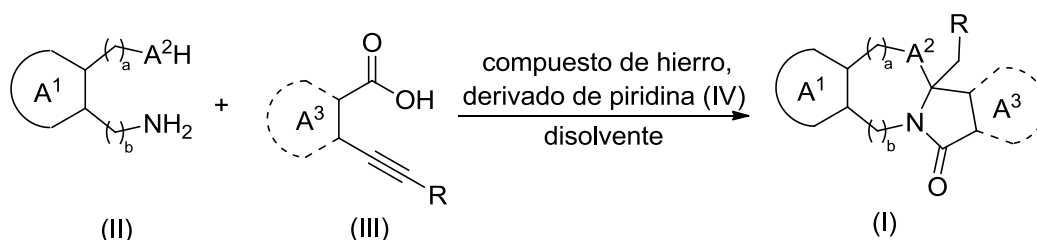
60 La síntesis de los heterociclos policíclicos, tal y como se ha mencionado, se efectúa en presencia de un compuesto de hierro y en ausencia de disolvente o empleando disolventes apolares o disolventes polares apróticos. En una realización preferente la reacción se lleva a cabo en presencia de un derivado de piridina de fórmula general (IV)



(IV)

donde los sustituyentes R^2 - R^6 son iguales o distintos entre sí y seleccionados entre alquilo, arilo, alcoxi y dialquilamino. Los inventores han observado que el rendimiento de la reacción aumenta en presencia de un compuesto derivado de piridina de fórmula (IV).

La reacción se esquematiza tal como sigue:



En una realización particular del procedimiento de la invención, el compuesto de hierro que se emplea es Fe (0) en polvo, una sal o complejo de Fe (II) o una sal o complejo de Fe (III). En una realización preferida, el compuesto es una sal de Fe (II) o una sal de Fe (III). En una realización aún más preferida se emplea bromuro de Fe (II) o cloruro de Fe (III) hexahidratado, preferiblemente bromuro de Fe (II).

Con respecto a la cantidad de compuesto de hierro utilizado, cantidades desde 1% a 100% molar son adecuadas para que la reacción tenga lugar si bien en una realización particular se utiliza 10% molar con respecto a los moles del compuesto amina de fórmula (II).

En una realización preferente la reacción se lleva a cabo en presencia de un derivado de piridina de fórmula general (IV). En una realización más preferida se emplea un derivado de piridina donde R^2 - R^6 son iguales o distintos entre sí y se seleccionan entre hidrógeno y dialquilamino. En una realización aún más preferida, el compuesto de fórmula general (IV) es piridina.

En la presente invención el derivado de piridina actúa como ligando en la reacción, coordinándose a las especies de hierro presentes en la reacción. Sin querer limitarse a una teoría particular concreta, parece ser que dicho derivado puede participar en la formación de los intermedios de reacción de corta vida cuya estructura está todavía sin dilucidar.

Con respecto a la cantidad de derivado de piridina empleada, ésta puede variar ampliamente entre 1% y 100% molar respecto a los moles de amina, si bien en una realización preferente se emplea un 40% molar.

La invención implica la reacción entre una amina y un ácido alquinoico en presencia de un compuesto de hierro y opcionalmente un derivado de piridina, en ausencia de disolvente o empleando disolventes apolares o disolventes polares apróticos. En una realización particular la reacción se puede llevar a cabo empleando diferentes combinaciones de compuesto de hierro y disolvente tal como, $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ y tolueno o $Fe(acac)_3$ y dicloroetano, por ejemplo, si bien las combinaciones preferidas son $FeBr_2$ y tolueno y $FeBr_2$ en ausencia de disolvente.

El volumen del disolvente utilizado y la temperatura de la reacción influyen en los resultados obtenidos. Típicamente la reacción se realiza empleando entre 0 y 4 mL de disolvente por mol de ácido alquinoico y calentando la reacción entre 100 y 150 °C. En una realización preferente se lleva a cabo la reacción sin disolvente calentando a 100 °C. En otra realización preferente la reacción se lleva a cabo en 2 mL de tolueno por cada mmol de amina calentando a 150 °C.

Los tiempos de reacción varían en función del compuesto de fórmula (II). En una reacción particular el tiempo es de 24 horas. No obstante, en cada caso particular el experto puede determinar este parámetro de forma convencional.

Los productos se purifican por métodos bien conocidos en el estado de la técnica.

En una realización preferida del procedimiento de la invención, en el compuesto de fórmula general (I) obtenido, A¹ es un anillo de piridina.

5 En otra realización preferida del procedimiento de la invención, en el compuesto de fórmula general (I) obtenido, A¹ es un benceno.

En una realización preferida del procedimiento de la invención, en el compuesto de fórmula general (I) obtenido A² es NH, N-alquilo o N-arilo, y más preferentemente NH, N-metilo, o N-fenilo.

10 En otra realización preferida del procedimiento de la invención, en el compuesto de fórmula general (I) obtenido, A² es S, CO₂, CONH, o SO₂NH.

15 En una realización particular del procedimiento de la invención, en el compuesto de fórmula general (I) obtenido, A³ es un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, arilo, alcoxi, halógeno, nitro o ciano.

En una realización preferida del procedimiento de la invención, en el compuesto de fórmula general (I) obtenido, no existe el anillo opcional A³.

20 En otra realización preferida del procedimiento de la invención, en el compuesto de fórmula general (I) obtenido, A³ es un grupo orto-fenileno.

En una realización particular del procedimiento de la invención, en el compuesto de fórmula general (I) obtenido, R¹ es H, un grupo alquilo o un arilo.

25

En una realización preferida del procedimiento de la invención, en el compuesto de fórmula general (I) obtenido, R¹ es metilo.

30 En otra realización preferida del procedimiento de la invención, en el compuesto de fórmula general (I) obtenido, R¹ es fenilo.

En una realización particular del procedimiento de la invención, en el compuesto de fórmula general (I) obtenido, a y b son el entero 0 ó 1.

35 En una realización preferida del procedimiento de la invención, en el compuesto de fórmula general (I) obtenido, a es el entero 0 y b es el entero 0 ó 1.

En una realización particular del procedimiento de la invención, el poliheterociclo nitrogenado de fórmula (I) se selecciona de entre los siguientes compuestos:

40

[1] 3a-Metil-2,3,3a,4-tetrahidropirrol[2,1-*b*]quinazolin-1(9*H*)-ona

[2] 3a-Bencil-2,3,3a,4-tetrahidropirrol[2,1-*b*]quinazolin-1(9*H*)-ona

[3] 3a-Etil-2,3,3a,4-tetrahidropirrol[2,1-*b*]quinazolin-1(9*H*)-ona

45

[4] 3a-Metil-2,3,3a,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]quinazolin-1,5-diona

[5] 4b-Metil-4b,5-dihidroisoindolo[1,2-*b*]quinazolin-12(10*H*)-ona

[6] 6a-Metil-6,6a-dihidroindolo[2,1-*a*][1,3]quinazolin-5,11-diona

[6] 3a-Metil-2,3,3a,4-tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]benzimidazol-1-ona

[7] 3a,4-Dimetil-2,3,3a,4-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]pirrolo[1,2-*a*]imidazol-1-ona

50

[8] 3a-Metil-4-fenil-2,3,3a,4-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]pirrolo[1,2-*a*]imidazol-1-ona

[9] 8a-Metil-7,8,8a,9-tetrahidro-6*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ona

[10] 3a-Metil-3,3a-dihidro-1*H*-benzo[*d*]pirrolo[2,1-*b*][1,3]oxazino-1,5(2*H*)-diona

[11] 6a-Metil-5*H*-benzo[4,5][1,3]oxazino[2,3-*a*]isoindolo-5,11(6a*H*)-diona

[12] 3a-Metil-3,3a-dihidrobenzo[*d*]pirrolo[2,1-*b*]tiazol-1(2*H*)-ona

[13] 4b-Metilbenzo[4,5]tiazolo[2,3-*a*]isoindol-11(4b*H*)-ona

55

[14] 3a-Metil-2,3,3a,4-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*]pirrolo[2,1-*c*][1,2,4]tiadiazin-1-ona-5,5-dióxido

El procedimiento de la presente invención permite obtener en un única etapa de reacción poliheterociclos nitrogenados de fórmula general (I) mediante la combinación de un ácido alquinoico de fórmula general (III), una amina de fórmula general (II), un compuesto de hierro, en un disolvente polar aprótico, apolar o en ausencia de disolvente, y opcionalmente en presencia de un derivado de piridina.

60

Respecto a los sustratos de partida implicados, aquellos con fórmula general (II) y fórmula general (III), hay que señalar que son fácilmente accesibles. En este sentido, pueden obtenerse de forma comercial o ser sintetizados de forma sencilla mediante procedimientos convencionales conocidos por un experto. Asimismo, las fuentes de hierro empleadas son igualmente económicas. Las reacciones además se llevan a cabo con exiguas o nulas cantidades de disolvente.

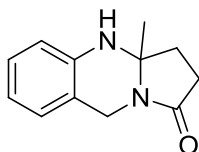
65

Así pues, el procedimiento de la invención presenta claras ventajas con respecto a los procedimientos conocidos en el estado de la técnica derivadas principalmente del empleo de un compuesto de hierro, como por ejemplo una sal de hierro, muy económica para catalizar dicho proceso, de la utilización de cantidades mínimas de disolvente y del hecho de que los policiclos se preparan mediante un proceso dominó, en un único recipiente de reacción, lo que permite evitar todos los pasos de aislamiento y purificación de intermedios.

A continuación se presentan ejemplos para ilustrar el procedimiento de la invención que no deben ser considerados en ningún caso como limitativos del alcance de la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de la 3a-metil-2,3,3a,4-tetrahidropirrollo[2,1-b]quinazolin-1(9H)-ona



1.1. Preparación de la 3a-metil-2,3,3a,4-tetrahidropirrollo[2,1-b]quinazolin-1(9H)-ona empleando FeBr_2 y piridina en ausencia de disolvente a 100 °C

En un tubo sellado se mezcló ácido 4-pentinoico (74 mg, 0,75 mmol), 2-aminobencilamina (61 mg, 0,5 mmol), FeBr_2 (11 mg, 0,05 mmol) y piridina (16 μL , 0,2 mmol). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un polvo amarillo (87 mg, 86%). RMN ^1H (δ , ppm) 7,04-6,97 (2H, m), 6,74 (1H, td, $J=7,4, 1,1$ Hz), 6,55 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 5,00 (1H, d, $J=16,8$ Hz), 4,15 (1H, d, $J=16,8$ Hz), 4,04 (1H, sa), 2,59-2,39 (2H, m), 2,08-2,03 (2H, m), 1,5 (3H, s); RMN ^{13}C (δ , ppm) 174,1, 141,6, 127,6, 126,9, 119,4, 117,5, 116,5, 71,9, 38,5, 32,9, 29,5, 25,5; EM (IE) m/z (%) 202 (M^+ , 20), 187 (100), 159 (40), 147 (15), 146 (34), 145 (58); EMAR Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ 202,1106 encontrado 201,1104.

1.2. Preparación de la 3a-metil-2,3,3a,4-tetrahidropirrollo[2,1-b]quinazolin-1(9H)-ona empleando FeBr_2 y piridina en tolueno a 150 °C

En un tubo sellado se mezcló ácido 4-pentinoico (74 mg, 0,75 mmol), 2-aminobencilamina (61 mg, 0,5 mmol), FeBr_2 (11 mg, 0,05 mmol), piridina (16 μL , 0,2 mmol) y tolueno (1 mL). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un polvo amarillo (98 mg, 97%).

1.3. Preparación de la 3a-metil-2,3,3a,4-tetrahidropirrollo[2,1-b]quinazolin-1(9H)-ona empleando $\text{Fe}(\text{acac})_3$ en dicloroetano a 100 °C

En un tubo sellado se mezcló ácido 4-pentinoico (74 mg, 0,75 mmol), 2-aminobencilamina (61 mg, 0,5 mmol), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (35 mg, 0,05 mmol) y dicloroetano (2 mL). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un polvo amarillo (42 mg, 42%).

1.4. Preparación de la 3a-metil-2,3,3a,4-tetrahidropirrollo[2,1-b]quinazolin-1(9H)-ona empleando $\text{Fe}(0)$ en dicloroetano a 100 °C

En un tubo sellado se mezcló ácido 4-pentinoico (74 mg, 0,75 mmol), 2-aminobencilamina (61 mg, 0,5 mmol), Fe en polvo (6 mg, 0,1 mmol) y dicloroetano (2 mL). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un polvo amarillo (36 mg, 36%).

1.5. Preparación de la 3a-metil-2,3,3a,4-tetrahidropirrollo[2,1-b]quinazolin-1(9H)-ona empleando FeCl_3 en dicloroetano a 100 °C

En un tubo sellado se mezcló ácido 4-pentinoico (74 mg, 0,75 mmol), 2-aminobencilamina (61 mg, 0,5 mmol), $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (16 mg, 0,05 mmol) y dicloroetano (2 mL). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un polvo amarillo (46 mg, 46%).

1.6. Preparación de la 3a-metil-2,3,3a,4-tetrahidropirrololo[2,1-*b*]quinazolin-1(9*H*)-ona empleando FeCl₃ • 6 H₂O en tolueno a 100°C

5 En un tubo sellado se mezcló ácido 4-pentinoico (74 mg, 0,75 mmol), 2-aminobencilamina (61 mg, 0,5 mmol), FeCl₃ • 6 H₂O (13 mg, 0,05 mmol) y tolueno (1 mL). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un polvo amarillo (47 mg, 47%).

10 1.7. Preparación de la 3a-metil-2,3,3a,4-tetrahidropirrololo[2,1-*b*]quinazolin-1(9*H*)-ona empleando FeBr₂ en tolueno a 100°C

15 En un tubo sellado se mezcló ácido 4-pentinoico (74 mg, 0,75mmol), 2-aminobencilamina (61 mg, 0,5 mmol), FeBr₂ (11 mg, 0,05 mmol) y tolueno (1 mL). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un polvo amarillo (54 mg, 54%).

1.8. Preparación de la 3a-metil-2,3,3a,4-tetrahidropirrololo[2,1-*b*]quinazolin-1(9*H*)-ona empleando FeCl₃ • 6H₂O en tolueno a 150°C

20 En un tubo sellado se mezcló ácido 4-pentinoico (74 mg, 0,75mmol), 2-aminobencilamina (61 mg, 0,5 mmol), FeCl₃ • 6H₂O (13 mg, 0,05 mmol) y tolueno (1 mL). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un polvo amarillo (85 mg, 85%).

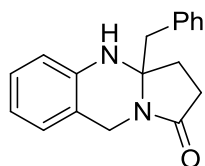
25 1.9. Preparación de la 3a-metil-2,3,3a,4-tetrahidropirrololo[2,1-*b*]quinazolin-1(9*H*)-ona empleando FeBr₂ en tolueno a 150°C

30 En un tubo sellado se mezcló ácido 4-pentinoico (74 mg, 0,75 mmol), 2-aminobencilamina (61 mg, 0,5 mmol), FeBr₂ (11 mg, 0,05 mmol) y tolueno (1 mL). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un polvo amarillo (92 mg, 92%).

1.10. Preparación de la 3a-metil-2,3,3a,4-tetrahidropirrololo[2,1-*b*]quinazolin-1(9*H*)-ona empleando FeBr₂ y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en tolueno a 150°C

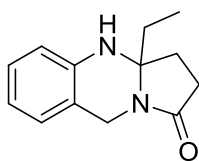
35 En un tubo sellado se mezcló ácido 4-pentinoico (74 mg, 0,75 mmol), 2-aminobencilamina (61 mg, 0,5 mmol), DMAP (25 mg, 0,2 mmol), FeBr₂ (11 mg, 0,05 mmol) y tolueno (1 mL). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un polvo amarillo (89 mg, 88%).

40 **Ejemplo 2: Preparación de la 3a-bencil-2,3,3a,4-tetrahidropirrololo[2,1-*b*]quinazolin-1(9*H*)-ona**



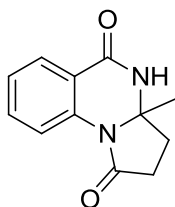
45 En un tubo sellado se mezcló ácido 5-fenil-4-pentinoico (130 mg, 0,75 mmol), 2-aminobencilamina (61 mg, 0,5 mmol), FeBr₂ (11 mg, 0,05 mmol) y piridina (16 µL, 0,2 mmol). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un aceite marrón (61 mg, 44%) RMN ¹H (δ, ppm) δ 7,34 – 7,07 (m, 7H), 6,84 (t, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 7,4, 1H), 5,10 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,06 (sa, 1H), 3,20 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,89 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,48 – 2,22 (m, 3H), 1,79 – 1,69 (m, 1H); RMN ¹³C (δ, ppm) 174,7, 141,5, 130,1, 128,7, 127,9, 127,3, 127,1, 119,4, 117,5, 116,3, 74,2, 42,5, 39,2, 30,4, 29,3; EM (IE) *m/z* (%) 278 (M⁺, 4), 187 (100); EMAR Calculado para C₁₈H₁₈N₂O 278,1419 encontrado 278,1426.

55 **Ejemplo 3: Preparación de la 3a-etil-2,3,3a,4-tetrahidropirrololo[2,1-*b*]quinazolin-1(9*H*)-ona**



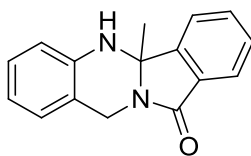
5 En un tubo sellado se mezcló ácido 5-metil-4-pentinoico (84 mg, 0,75 mmol), 2-aminobencilamina (61 mg, 0,5 mmol), FeBr₂ (11 mg, 0,05 mmol) y piridina (16 µL, 0,2 mmol). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un sólido marrón (17 mg, 16%) RMN ¹H (δ, ppm) 7,18 – 6,89 (m, 2H), 6,76 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,56 (dt, *J* = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 5,03 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 4,11 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 3,61 (sa, 1H), 2,67 – 2,37 (m, 2H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,00 – 1,70 (m, 3H), 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); RMN ¹³C (δ, ppm) 174,6, 141,6, 127,6, 126,9, 119,2, 117,6, 116,3, 74,7, 38,8, 29,5, 29,4, 7,7; EM (IE) *m/z* (%) 216 (M⁺, 17), 188 (66), 187 (100), 159 (16), 157 (12), 118 (12); EMAR Calculado para C₁₃H₁₆N₂O 216,1263 encontrado 216,1264.

15 Ejemplo 4: Preparación de la 3a-metil-2,3,3a,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]quinazolin-1,5-diona



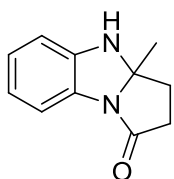
20 En un tubo sellado se mezcló ácido 4-pentinoico (74 mg, 0,75 mmol), 2-aminobenzamida (102 mg, 0,5 mmol), FeBr₂ (11 mg, 0,05 mmol) y piridina (16 µL, 0,2 mmol). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un sólido blanco (107 mg, 99%) RMN ¹H (δ, ppm) 8,63 (sa, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (1H, ta, *J* = 7,4, Hz), 7,27 (1H, t, *J* = 7,6, Hz), 2,73 – 2,61 (2H, m), 2,45 – 2,34 (2H, m), 1,55 (3H, s); RMN ¹³C (δ, ppm) 171,8, 163,5, 135,8, 133,7, 128,2, 124,9, 120,7, 119,6, 74,4, 32,8, 30,0, 26,9; EM (IE) *m/z* (%) 216 M⁺, 84), 199 (85), 198 (27), 197 (21), 172 (57), 171 (35), 136 (81), 120 (19), 119 (100); EMAR Calculado para C₁₂H₁₂N₂O₂ 216,0899 encontrado 216,0901.

30 Ejemplo 5: Preparación de la 4b-metil-4b,5-dihidroisoindolo[1,2-b]quinazolin-12(10H)-ona



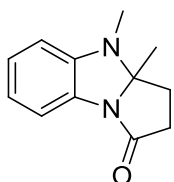
35 En un tubo sellado se mezcló ácido 2-etinilbenzoico (109 mg, 0,75 mmol), 2-aminobencilamina (61 mg, 0,5 mmol), FeBr₂ (11 mg, 0,05 mmol), piridina (16 µL, 0,2 mmol) y tolueno (1 mL). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un sólido amarillo (109 mg, 87%) RMN ¹H (δ, ppm) δ 7,87 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 2H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,16 – 7,05 (m, 2H), 6,87 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 1,71 (s, 3H); RMN ¹³C (δ, ppm) 165,6, 147,7, 140,0, 132,1, 131,3, 129,4, 127,8, 127,0, 124,2, 120,5, 120,3, 118,5, 118,0, 71,4, 37,9, 23,8; EM (IE) *m/z* (%) 250 (M⁺, 15), 236 (20), 235 (100), 233 (12), 106 (23) ; EMAR Calculado para C₁₆H₁₄N₂O 250,1106 encontrado 250,1103.

Ejemplo 6: Preparación de la 3a-metil-2,3,3a,4-tetrahidro-1H- pirrolo[1,2-a]benzimidazol-1-ona



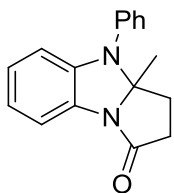
En un tubo sellado se mezcló ácido 4-pentinoico (74 mg, 0,75 mmol), 2-aminoanilina (54 mg, 0,5 mmol), FeBr₂ (11 mg, 0,05 mmol), piridina (16 µL, 0,2 mmol) y tolueno (1 mL). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un sólido marrón (89 mg, 95%) RMN ¹H (δ, ppm) 7,43 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,95 (1H, td, J= 7,7, 1,3 Hz), 6,81 (1H, td, J= 7,6, 0,9 Hz), 6,67 (1H, d, J= 7,5 Hz), 4,19 (1H, sa), 2,84-2,72 (1H, m), 2,57-2,32 (3H, m), 1,51 (3H, s); RMN ¹³C (δ, ppm) 173,8, 142,8, 128,5, 125,25, 120,0, 115,4, 110,6, 85,6, 37,7, 33,6, 26,1; EM (IE) m/z (%) 188 (M⁺, 24), 173 (100), 133 (27), 132 (46), 131 (52); EMAR Calculado para C₁₁H₁₂N₂O 188,0950 encontrado 188,0951.

Ejemplo 7: Preparación de la 3a,4-dimetil-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-ona



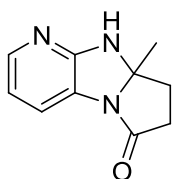
En un tubo sellado se mezcló ácido 4-pentinoico (74 mg, 0,75 mmol), 2-amino-N-metilanilina (57 µL, 0,5 mmol), FeBr₂ (11 mg, 0,05 mmol), piridina (16 µL, 0,2 mmol) y tolueno (1 mL). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un polvo marrón (43 mg, 43%) RMN ¹H (δ, ppm) 7,36 (1H, dd, J= 7,4, 1,3 Hz), 6,99 (1H, td, J= 7,7 Hz, 1,3 Hz), 6,70 (1H, td, J= 7,6, 1,1 Hz), 6,42 (1H, dd, J= 7,7 Hz, 1,1 Hz), 2,87-2,74 (1H, m), 2,77 (s, 3H), 2,60-2,51 (1H, m), 1,41 (3H, s); RMN ¹³C (δ, ppm) 173,8, 144,7, 128,2, 125,5, 117,9, 88,8, 35,1, 33,4, 28,5, 20,2; EM (IE) m/z (%) 202 (M⁺, 20), 187 (100), 159 (40), 147 (15), 146 (33), 145 (58); EMAR Calculado para C₁₂H₁₄N₂O 202,1106 encontrado 202,1104.

Ejemplo 8: Preparación de la 3a-metil-4-fenil-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-ona



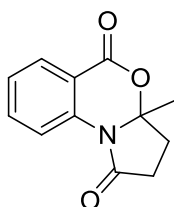
En un tubo sellado se mezcló ácido 4-pentinoico (74 mg, 0,75 mmol), 2-amino-N-fenilanilina (92 mg, 0,5 mmol), FeBr₂ (11 mg, 0,05 mmol), piridina (16 µL, 0,2 mmol) y tolueno (1 mL). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un polvo marrón (125 mg, 95%) RMN ¹H (δ, ppm) 7,53 (dd, J= 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,43 – 7,28 (m, 4H), 7,24 – 7,10 (m, 1H), 7,03 – 6,91 (m, 1H), 6,88 – 6,74 (m, 2H), 2,91- 2,75 (m, 1H), 2,72 – 2,34 (m, 3H); RMN ¹³C (δ, ppm) 173,2, 140,9, 140,4, 129,7, 128,9, 125,1, 125,0, 123,2, 119,5, 115,5, 109,6, 89,4, 37,6, 33,4, 23,8; EM (IE) m/z (%) 264 (M⁺, 36), 250 (35), 249 (100), 246 (23), 245 (29), 221 (11), 209 (26), 208 (70), 206 (42), 167 (16); EMAR Calculado para C₁₇H₁₆N₂O 264,1263 encontrado 164,1264.

Ejemplo 9: Preparación de la 8a-metil-7,8,8a,9-tetrahidro-6H-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridin-6-ona



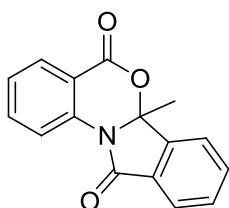
5 En un tubo sellado se mezcló ácido 4-pentinoico (74 mg, 0,75 mmol), 2,3-diaminopiridina (54 mg, 0,5 mmol), FeBr₂ (11 mg, 0,05 mmol), piridina (16 µL, 0,2 mmol) y tolueno (1 mL). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un sólido marrón (74 mg, 78%) RMN ¹H (δ, ppm) 7,73 (dd, *J* = 5,5, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 7,4, 5,5 Hz, 1H), 5,82 (sa, 1H), 2,91 – 2,37 (m, 4H), 1,55 (s, 3H); RMN ¹³C (δ, ppm) 174,8, 156,5, 142,8, 122,5, 120,7, 114,6, 83,3, 38,1, 32,5, 26,7; EM (IE) *m/z* (%) 189 (M⁺, 20), 174 (100), 146 (18), 134 (32), 133 (32), 132 (35); EMAR Calculado para C₁₀H₁₁N₃O 189,0902 encontrado 189,0902.

Ejemplo 10: Preparación de la 3a-metil-3,3a-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazino-1,5(2H)-diona



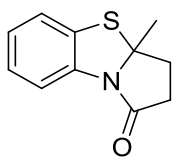
15 En un tubo sellado se mezcló ácido 4-pentinoico (74 mg, 0,75 mmol), ácido 2-aminobenzoico (68 mg, 0,5 mmol), FeBr₂ (11 mg, 0,05 mmol) y piridina (16 µL, 0,2 mmol). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un sólido marrón (112 mg, 99%). RMN ¹H (δ, ppm) 8,12-8,04 (m, 2H), 7,68 (td, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,82 – 2,38 (m, 4H), 1,69 (s, 3H); RMN ¹³C (δ, ppm) 171,6, 161,6, 136,2, 135,5, 130,4, 125,8, 121,1, 116,3, 95,3, 32,3, 29,4, 24,8; EM (IE) *m/z* (%) 217 (M⁺, 50), 203 (30), 202 (100), 174 (79), 173 (63), 172 (56), 162 (30), 146 (60), 132 (15), 130 (19), 120 (21), 119 (12), 118 (16), 117 (22); EMAR Calculado para C₁₂H₁₁NO₃ 217,0739 encontrado 217,0741.

Ejemplo 11: Preparación de la 6a-metil-5H-benzo[4,5][1,3]oxazino[2,3-a]isoindolo-5,11(6aH)-diona



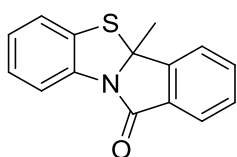
30 En un tubo sellado se mezcló ácido 2-etnilbenzoico (109 mg, 0,75 mmol), ácido 2-aminobenzoico (68 mg, 0,5 mmol), FeBr₂ (11 mg, 0,05 mmol), piridina (16 µL, 0,2 mmol) y tolueno (1 mL). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un polvo amarillo (125 mg, 95%). RMN ¹H (δ, ppm) 8,14-8,07 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,76 – 7,59 (m, 4H), 7,34 (t *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,93 (s, 3H); RMN ¹³C (µ, ppm) 164,7, 162,0, 144,2, 136,1, 135,8, 133,9, 130,9, 130,6, 130,0, 125,5, 124,7, 122,5, 121,4, 115,6, 92,6, 24,3; EM (IE) *m/z* (%) 265 (M⁺, 20), 250 (100), 220 (52); EMAR Calculado para C₁₆H₁₁NO₃ 265,0739 encontrado 265,0736.

Ejemplo 12: Preparación de la 3a-metil-3,3a-dihidrobenzo[d]pirrolo[2,1-b]tiazol-1(2H)-ona



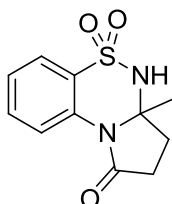
En un tubo sellado se mezcló ácido 4-pentinoico (74 mg, 0,75 mmol), 2-aminobencenotiol (54 μ L, 0,5 mmol), FeBr₂ (11 mg, 0,05 mmol) y piridina (16 μ L, 0,2 mmol). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un aceite marrón (84 mg, 82%). RMN ¹H (δ , ppm) 7,66 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,25 – 6,86 (m, 3H), 3,05 2,23 (m, 4H), 1,75 (s, 3H); RMN ¹³C (δ , ppm) 172,1, 133,9, 132,6, 125,6, 125,3, 122,7, 117,5, 79,7, 34,9, 33,6, 30,4; EM (IE) m/z (%) 205 (M⁺, 24), 190 (100), 162 (18), 150 (27), 149 (13), 148 (23), 109 (13); EMAR Calculado para C₁₁H₁₁NOS 205,0561 encontrado 205,0561.

Ejemplo 13: Preparación de la 4b-metilbenzo[4,5]tiazolo[2,3-a]isoindol-11(4bH)-ona



En un tubo sellado se mezcló ácido 2-etinilbenzoico (109 mg, 0,75 mmol), 2-aminobencenotiol (54 μ L, 0,5 mmol), FeBr₂ (11 mg, 0,05 mmol) y piridina (16 μ L, 0,2 mmol). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un aceite marrón (170 mg, 67%). RMN ¹H (δ , ppm) 7,93 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,73 – 7,55 (m, 4H), 7,29-7,13 (m, 3H), 2,07 (s, 3H); RMN ¹³C (δ , ppm) 168,2, 148,3, 136,2, 135,0, 133,4, 131,1, 129,6, 125,9, 125,8, 125,1, 123,2, 122,2, 119,5, 79,5, 30,1; EM (IE) m/z (%) 205 (M⁺, 24), 190 (100), 162 (18), 150 (27), 149 (13), 148 (23), 109 (13); EMAR Calculado para C₁₅H₁₁NOS 253,0561 encontrado 253,0560.

Ejemplo 14: Preparación de la 3a-metil-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-1-ona-5,5-dióxido

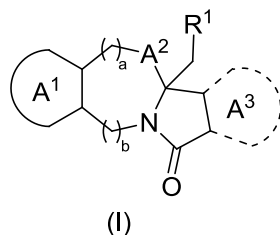


En un tubo sellado se mezcló ácido 4-pentinoico (74 mg, 0,75 mmol), 2-amino-benzenosulfonamida (86 mg, 0,5 mmol), FeBr₂ (11 mg, 0,05 mmol), piridina (16 μ L, 0,2 mmol) y tolueno (1 mL). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 24 horas manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras purificación de la mezcla por cromatografía flash se obtuvo el producto como un sólido blanco (81 mg, 64%). RMN ¹H (MeOH-d₄, δ , ppm) 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 – 7,69 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 1H), 2,72 – 2,45 (m, 2H), 2,34 – 2,16 (m, 2H), 1,63 (s, 3H); RMN ¹³C (MeOH-d₄, δ , ppm) 172,1, 133,2, 132,4, 127,9, 125,5, 124,4, 122,4, 78,1, 33,6, 29,4, 24,3; EM (IE) m/z (%) 252 (M⁺, 20), 238 (30), 237 (100), 156 (14), 131 (14), 92 (12); EMAR Calculado para C₁₁H₁₂N₂O₃S 252,0569 encontrado 252,0567.

La invención no está limitada a las realizaciones concretas que se han descrito sino abarca también, por ejemplo, las variantes que pueden ser realizadas por el experto medio en la materia dentro de lo que se desprende de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de poliheterociclos nitrogenados de fórmula (I):



5

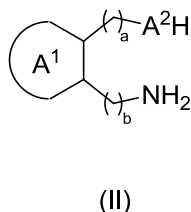
donde

10 A^1 es un ciclo areno o un ciclo heteroareno fusionado al anillo nitrogenado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de entre alquilo, arilo, alcoxi, halógeno, nitro y ciano; A^2 es NH, N-alquilo, N-arilo, S, CO_2 , CONH, CSNH, SO_3 o SO_2NH ;

R^1 es H, alquilo, alcoxi o arilo donde opcionalmente el arilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo, alcoxi, halógeno, nitro o ciano; donde

15 el anillo de 2-pirrolidinona se encuentra opcionalmente fusionado a un ciclo A^3 , en cuyo caso A^3 es un hidrocarburo cíclico alifático o un ciclo areno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, arilo, alcoxi, halógeno, nitro y ciano; y a y b son, iguales o diferentes, el entero 0 ó 1;

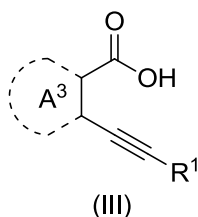
20 que comprende hacer reaccionar una amina de fórmula (II):



25

donde A^1 , A^2 , a y b tienen el mismo significado mencionado anteriormente,

con un ácido carboxílico de fórmula (III)



30

que presenta, opcionalmente un ciclo A^3 , teniendo A^3 y R^1 el mismo significado mencionado anteriormente,

en presencia de un compuesto de hierro

y en ausencia de disolvente o empleando un disolvente apolar o un disolvente polar aprótico.

35

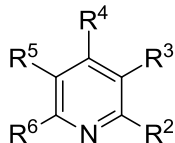
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de hierro es Fe (0) en polvo, una sal o complejo de Fe (II) o una sal o complejo de Fe (III).

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el compuesto de hierro es una sal de Fe (II) o de Fe (III).

40

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que la sal de Fe (II) o (III), es bromuro de Fe (II) o cloruro de Fe (III) hexahidratado, preferiblemente bromuro de Fe (II).

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, que se realiza en presencia de un derivado de piridina de fórmula (IV)



(IV)

- 5 donde los sustituyentes R^2 - R^6 son iguales o distintos entre sí y seleccionados de entre alquilo, arilo, alcoxi y dialquilamino de fórmula -NRR', donde ambos sustituyentes R y R' iguales o diferentes entre sí, son grupos alquilo.
- 10 6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el derivado de piridina es un compuesto de fórmula (IV) donde R^2 - R^6 son iguales o distintos entre sí y se seleccionan entre hidrógeno y dialquilamino.
7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que el derivado de fórmula general (IV) es piridina.
- 15 8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el compuesto de fórmula general (I) obtenido A^1 es un anillo de piridina o un benceno.
9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el compuesto de fórmula general (I) obtenido A^2 es NH, N-alquilo o N-arilo, y más preferentemente NH, N-metilo, o N-fenilo o A^2 es S, CO_2 , CONH, o SO_2NH .
- 20 10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el compuesto de fórmula general (I) obtenido A^3 es un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, arilo, alcoxi, halógeno, nitro o ciano.
- 25 11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que A^3 es un grupo orto-fenileno.
12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que en el compuesto de fórmula general (I) obtenido, no existe el anillo opcional A^3 .
- 30 13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el compuesto de fórmula general (I) obtenido, R^1 es H, un grupo alquilo o arilo.
14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que R^1 es metilo.
- 35 15. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que R^1 es fenilo.
16. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el compuesto de fórmula general (I) obtenido, a y b son el entero 0 ó 1, preferiblemente a es el entero 0 y b es el entero 0 ó 1.
- 40 17. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula general (I) obtenido se selecciona del grupo formado por:

- 45 [1] 3a-Metil-2,3,3a,4-tetrahidropirrol[2,1-b]quinazolin-1(9H)-ona
 [2] 3a-Bencil-2,3,3a,4-tetrahidropirrol[2,1-b]quinazolin-1(9H)-ona
 [3] 3a-Etil-2,3,3a,4-tetrahidropirrol[2,1-b]quinazolin-1(9H)-ona
 [4] 3a-Metil-2,3,3a,4-tetrahidropirrol[1,2-a]quinazolin-1,5-diona
 [5] 4b-Metil-4b,5-dihidroisoindolo[1,2-b]quinazolin-12(10H)-ona
 [6] 6a-Metil-6,6a-dihidroindolo[2,1-a][1,3]quinazolin-5,11-diona
 [6] 3a-Metil-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-pirrol[1,2-a]benzimidazol-1-ona
 50 [7] 3a,4-Dimetil-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-benzo[d]pirrol[1,2-a]imidazol-1-ona
 [8] 3a-Metil-4-fenil-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-benzo[d]pirrol[1,2-a]imidazol-1-ona
 [9] 8a-Metil-7,8,8a,9-tetrahidro-6H-pirrol[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridin-6-ona
 [10] 3a-Metil-3,3a-dihidro-1H-benzo[d]pirrol[2,1-b][1,3]oxazino-1,5(2H)-diona
 [11] 6a-Metil-5H-benzo[4,5][1,3]oxazino[2,3-a]isoindolo-5,11(6aH)-diona
 55 [12] 3a-Metil-3,3a-dihidrobenzo[d]pirrol[2,1-b]tiazol-1(2H)-ona
 [13] 4b-Metilbenzo[4,5]tiazol[2,3-a]isoindol-11(4bH)-ona
 [14] 3a-Metil-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrol[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-1-ona-5,5-dióxido



- ②¹ N.º solicitud: 201430635
②² Fecha de presentación de la solicitud: 30.04.2014
③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤¹ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ ⁶ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	N T PATIL et al., Journal Organic Chemistry 2010, págs 5963-5975. "Au(I)-Catalyzed cascade reaction involving formal double hydroamination of alkynes bearing tethered carboxylic groups: An easy acces to fused dihydro benzimidazoles and tetrahydroquinazolines", tabla 1; figuras 1-3.	1-17
A	M T HERRERO et al., Advanced Synthesis & Catalysis 2012, vol 354, págs 3054-3064. "Cesium carbonate-promoted hydroamidation of alkynes: Enamides, indoles and the effect of Iron(III) chloride", resumen.	1-4

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
27.02.2015

Examinador
M.P. Fernández Fernández

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D487/04 (2006.01)

C07D498/04 (2006.01)

B01J23/745 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, B01J

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 03.03.2015

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-17	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-17	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	N T PATIL et al., Journal Organic Chemistry 2010, págs 5963-5975. "Au(I)-Catalyzed cascade reaction involving formal double hydroamination of alkynes bearing tethered carboxylic groups: An easy acces to fused dihydro benzimidazoles and tetrahydroquinazolines", tabla 1; figuras 1-3.	2010

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la solicitud es un procedimiento para la preparación de poliheterociclos nitrogenados de fórmula (I) de la reivindicación 1 por reacción tándem de acoplamiento-doble heterociclación de una amina orto-funcionalizada y un ácido alquinoico (reivindicaciones 1 y 8-16), la reacción se cataliza por un compuesto de Fe(0), Fe(II) o Fe(III) (reivindicaciones 2-4) y se realiza en presencia de un derivado de piridina (reivindicaciones 5-7); en la reivindicación 17 se concretan varios de estos poliheterociclos.

El documento D1 se considera el más próximo del estado de la técnica, divulga un proceso para sintetizar dihidrobenzimidazoles y tetrahydroquinazolinas por reacción de ácidos alquinoicos con 2-aminobenzilaminas, ver figura 1 de D1, se examinan diversos catalizadores (ver tabla 1), en especial compuestos de Au(I). El proceso divulgado en D1 es similar al descrito en la solicitud, sin embargo en éste el catalizador se basa en compuestos de Fe, éste no se ha encontrado divulgado, por lo que se deduce que el procedimiento de la solicitud es nuevo; además se considera inventivo pues para un técnico en la materia no resulta obvio seleccionar el catalizador con el que el proceso resultaría más conveniente en cuanto a rendimiento, tiempo de reacción... sería necesario disponer de los datos experimentales probando varios catalizadores.

En consecuencia se considera que las reivindicaciones 1-17 de la solicitud cumplen las condiciones de novedad y actividad inventiva según lo dispuesto en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.