

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 992**

51 Int. Cl.:

C07C 309/65	(2006.01)	C07C 255/40	(2006.01)	C07C 211/60	(2006.01)
C07C 49/755	(2006.01)	C07C 69/712	(2006.01)		
C07C 49/747	(2006.01)	C07C 323/56	(2006.01)		
C07C 59/125	(2006.01)	C07C 323/52	(2006.01)		
C07C 69/708	(2006.01)	A61K 31/215	(2006.01)		
C07C 69/78	(2006.01)	A61K 31/185	(2006.01)		
C07C 65/21	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)		
C07C 59/60	(2006.01)	A61P 3/06	(2006.01)		
C07C 69/734	(2006.01)	C07C 323/34	(2006.01)		
C07C 229/18	(2006.01)	C07C 233/76	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2003** **PCT/EP2003/014296**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.07.2004** **WO04063148**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2003** **E 03785831 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017** **EP 1583738**

54 Título: **Derivados de ácidos indenocarboxílicos y su uso para el tratamiento y prevención de diabetes y dislipidemia**

30 Prioridad:

13.01.2003 FR 0300318

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

10.10.2017

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

ADJE, NATHALIE;
BRUNET, MICHEL;
ROCHE, DIDIER;
ZEILLER, JEAN-JACQUES;
YVON, STÉPHANE;
GUYARD-DANGREMONT, VALÉRIE;
CONTARD, FRANCIS;
GUERRIER, DANIEL;
FERRAND, GÉRARD y
BONHOMME, YVES

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 636 992 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácidos indenocarboxílicos y su uso para el tratamiento y prevención de diabetes y dislipidemia

La presente invención se refiere a derivados de ácido carboxílico que pueden usarse en el tratamiento de dislipidemia, aterosclerosis y diabetes, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a procedimientos para la preparación de estos compuestos.

La invención se refiere también al uso de estos compuestos para la producción de medicamentos para el tratamiento de dislipidemia, aterosclerosis y diabetes.

En la mayoría de los países, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo una de las principales enfermedades y la principal causa de muerte. Alrededor de un tercio de los hombres desarrollan una enfermedad cardiovascular importante antes de los 60 años, y las mujeres muestran un riesgo menor (proporción de 1 a 10). Con el avance de los años (después de la edad de 65 años, las mujeres se vuelven tan vulnerables a las enfermedades cardiovasculares como los hombres), esta enfermedad aumenta aún más en la escala. Las enfermedades vasculares, como la enfermedad coronaria, los accidentes cerebrovasculares, la restenosis y la enfermedad vascular periférica, siguen siendo la principal causa de muerte y discapacidad en todo el mundo.

Considerando que la dieta y el estilo de vida pueden acelerar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, una predisposición genética que conduce a dislipidemia es un factor significativo en accidentes cardiovasculares y muerte.

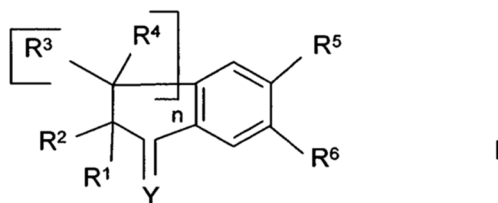
El desarrollo de la aterosclerosis parece estar relacionado principalmente con dislipidemia, lo que significa niveles anormales de lipoproteínas en el plasma sanguíneo. Esta disfunción es particularmente evidente en la enfermedad coronaria, la diabetes y la obesidad.

El concepto destinado a explicar el desarrollo de la aterosclerosis se centró principalmente en el metabolismo del colesterol y en el metabolismo de los triglicéridos.

Sin embargo, desde los estudios de Randle et al. (Lancet, 1963, 785-789) se ha propuesto un nuevo concepto: un ciclo glucosa-ácido graso o ciclo Randle, que describe la regulación del equilibrio entre el metabolismo de los lípidos en términos de triglicéridos y colesterol, y la oxigenación de glucosa. Siguiendo este concepto, los inventores han desarrollado un programa novedoso, cuyo objetivo es encontrar nuevos compuestos que actúen simultáneamente sobre el metabolismo de los lípidos y el metabolismo de la glucosa.

Los fibratos son agentes terapéuticos bien conocidos con un mecanismo de acción a través de los "Receptores Activados Proliferadores de Peroxisoma". Estos receptores son los principales reguladores del metabolismo lipídico en el hígado (isoforma PPAR α). En los últimos 10 años, las tiazolidindionas se han descrito como poderosos agentes hipoglucemiantes en el hombre y los animales. Se ha descrito que las tiazolidindionas son potentes activadores selectivos de otra isoforma de PPARs: PPAR γ (Lehmann et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 12953-12956). El documento EP 0 773 019 describe derivados de indano como agentes antihiperlipidémicos. Los inventores han descubierto una clase novedosa de compuestos que son activadores potentes de las isoformas PPAR α y PPAR γ . Como resultado de esta actividad, estos compuestos tienen un efecto hipolipidemiante e hipoglucemiante sustancial.

Los compuestos de la invención tienen la fórmula I:



en la cual:

n es un entero elegido entre 1, 2 y 3;

Y representa O; N-OR⁹, en el que R⁹ representa H o un grupo alifático saturado basado en hidrocarburo; CR¹⁰R¹¹, en el que R¹⁰ y R¹¹, que pueden ser idénticos o diferentes, representan H o un grupo alifático saturado basado en hidrocarburos;

R¹, R², R³ y R⁴ se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo;

R⁵ representa Z;

R⁶ representa W;

Z representa alquilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; alquenilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; heteroarilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; -alk¹-Cy¹, en el que alk¹ representa alquileo, preferiblemente CH₂ y Cy¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales T, o alternativamente Cy¹ representa cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; siendo T seleccionado entre alquilo opcionalmente halogenado; alcoxi opcionalmente halogenado; un átomo de halógeno; y ciano;

W representa -XL-CO₂R⁷; -X-L-Tet, en la que X y L son como se definen a continuación y Tet representa tetrazol; en la que L representa alquileo, alquilenilo o -alk^o-Ar^o-, en el que alk^o representa alquileo y Ar^o representa fenileno;

X representa O; NR⁸, en el que R⁸ representa H; un grupo basado en hidrocarburo alifático saturado; un grupo -CO-R' o -SO₂-R', en el que R' tiene cualquiera de los significados dados a continuación para R⁷ con la excepción de H; o R⁸ representa un grupo carbocíclico aromático; o X representa S(O)_m, en el que m se elige entre 0, 1 y 2;

R⁷ representa H o alquilo; y las sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, y también mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Entre los derivados de los compuestos de la fórmula I que están previstos en particular están las sales.

Ejemplos de sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables formadas con una base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable o con un ácido orgánico o mineral farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de sales con bases orgánicas o minerales que se pueden mencionar incluyen las sales formadas con metales y especialmente metales alcalinos, metales alcalinotérreos y metales de transición (tales como sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio), o con bases, por ejemplo amoníaco o aminas secundarias o terciarias (tales como dietilamina, trietilamina, piperidina, piperazina o morfolina) o con aminoácidos básicos, o con osaminas (tales como meglumina) o con aminoalcoholes (tales como 3-aminobutanol y 2-aminoetanol).

Ejemplos de sales con ácidos orgánicos o minerales incluyen clorhidrato, bromhidrato, sulfato, hidrogenosulfato, dihidrogenofosfato, citrato, maleato, fumarato, 2-naftalenosulfonato y para-toluenosulfonato.

La invención también cubre las sales que permiten una separación o cristalización adecuada de los compuestos de la fórmula I, tales como ácido pícrico, ácido oxálico o un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico o ácido canforsulfónico. Sin embargo, un subgrupo preferido de sales consiste en sales de los compuestos de la fórmula I con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables.

La fórmula I también incluye todos los tipos de isómeros geométricos y estereoisómeros de los compuestos de la fórmula I.

De este modo, la invención está dirigida también hacia las formas ópticamente activas (estereoisómeros), enantiómeros, mezclas racémicas, diastereoisómeros, hidratos y solvatos de estos compuestos. El término "solvato" se define así como los aductos de los compuestos con moléculas de disolvente inerte, formados como resultado de sus fuerzas mutuas de atracción. Tales solvatos pueden ser, por ejemplo, monohidratos, dihidratos o alcoholatos.

La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" incluye, por ejemplo, las sales de los compuestos de la invención y los compuestos también denominados "profármacos". El término derivado de profármaco se define como los compuestos de la fórmula I modificados con, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcar u oligopéptido, que se escinden rápidamente en el cuerpo para formar los compuestos activos de acuerdo con la invención. También incluyen los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos según la invención.

La invención se refiere también a mezclas de los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, por ejemplo mezclas de dos diastereoisómeros en relaciones tales como 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Son preferiblemente mezclas de compuestos estereoisoméricos.

El término "grupo basado en hidrocarburo alifático" significa un grupo basado en hidrocarburo que tiene una cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 1 a 14 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10 y mejor aún de 1 a 6 átomos de carbono, para ejemplo de 1 a 4 átomos de carbono.

- 5 Ejemplos de grupos alifáticos saturados basados en hidrocarburos son radicales alquilo tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, neohexilo, 1-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 1-metil-1-etilpropilo, heptilo, 1-metilhexilo, 1-propilbutilo, 4,4-dimetilpentil, octilo, 1-metilheptilo, 2-metilhexilo, 5,5-dimetilhexilo, nonilo, decilo, 1-metil-nonilo, 3,7-dimetiloctilo y 7,7-dimetiloctilo.
- Si el grupo basado en hidrocarburo alifático es insaturado, puede comprender una o dos insaturaciones. Las insaturaciones son de tipo etilénico o de tipo acetilénico. Las cadenas insaturadas contienen al menos dos átomos de carbono.
- Los grupos alqueno y alquino son ejemplos de grupos basados en hidrocarburos alifáticos insaturados.
- 10 Ejemplos de grupos basados en hidrocarburos alifáticos insaturados de tipo alqueno incluyen alilo, vinilo y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$.
- Ejemplos de grupos alquino incluyen $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$, n es un entero entre 0 y 10 y R representa $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$, en el que m es un entero entre 0 y 10, o alternativamente R representa H.
- 15 La expresión "cadena basada en hidrocarburo alifática saturada o no saturada" significa un radical divalente derivado de un grupo basado en hidrocarburo alifático saturado, o insaturado, tal como se ha definido anteriormente mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno por un enlace.
- Las cadenas basadas en hidrocarburo alifáticas saturadas se denominan "alqueno" si no contienen dobles enlaces.
- Las cadenas basadas en hidrocarburo alifáticas insaturadas se denominan "alqueno" si contienen una o más insaturaciones de tipo etilénico.
- 20 En el contexto de la invención, la expresión radical saturado, insaturado y/o aromático cíclico (carbocíclico o heterocíclico) significa que el mismo radical puede comprender una porción saturada y/o una porción insaturada y/o una porción aromática.
- Los radicales carbocíclicos y heterocíclicos incluyen radicales mono- y policíclicos; estos radicales denotan preferiblemente radicales mono-, bi- o tricíclicos. En el caso de los radicales policíclicos, debe entenderse que estos radicales consisten en monociclos fusionados en pares (por ejemplo ortofusionados o perifusionados), es decir, que contienen al menos dos átomos de carbono en común. Cada monociclo es preferiblemente de 3 a 8 miembros y mejor aún de 5 a 7 miembros.
- 25 Los grupos heterocíclicos comprenden heteroátomos elegidos generalmente entre O, N y S opcionalmente en forma oxidada (en el caso de S y N).
- 30 Cada uno de los monociclos que constituyen el heterociclo comprende preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos y mejor aún de 1 a 3 heteroátomos.
- Ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos aromáticos incluyen heteroarilos monocíclicos de 5 a 7 miembros, tales como piridina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, furazano, piridazina, pirazina, tiazinas, oxazol, pirazol, oxadiazol, triazol y tiadiazol.
- 35 Ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos insaturados incluyen derivados insaturados de los heterociclos monocíclicos aromáticos y saturados mencionados anteriormente.
- Ejemplos de heterociclos no saturados de 7 miembros incluyen tritriazepinas y tritriazepinas. Ejemplos de heterociclos monocíclicos saturados de 5 a 7 miembros incluyen especialmente tetrahydrofurano, dioxolano, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, dioxano, morfolina, ditiano, tiomorfolina, piperazina, tritiano, oxepina y azepina.
- 40 Ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos aromáticos en los que cada monociclo es de 5 a 7 miembros incluyen indolizina, indol, isoindol, benzofurano, benzopirano, benzotiofeno, indazol, bencimidazol, benzotiazol, benzofurazano, benzotiofurazano, purina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, naftiridinas, pirazolotriazina (tal como pirazolo-1,3,4-triazina), pirazolopirimidina y pteridina.
- 45 Los derivados saturados e insaturados de estos grupos son ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos saturados y, respectivamente, insaturados.
- Ejemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos aromáticos incluyen los que consisten en monociclos de 5 a 7 miembros,

tales como acridina o carbazol. Los derivados saturados e insaturados de estos grupos son ejemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos saturados y, respectivamente, insaturados.

Los radicales carbocíclicos aromáticos son preferiblemente C₆-C₁₈.

Entre estos radicales se pueden citar especialmente los radicales fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo.

- 5 Los radicales arileno son radicales divalentes derivados de los correspondientes grupos arilo C₆-C₁₈ sustituyendo un átomo de hidrógeno por un enlace. El fenileno es el grupo arileno preferido.

- 10 Los radicales carbocíclicos saturados son especialmente radicales cicloalquilo, preferiblemente radicales cicloalquilo C₃-C₁₈ y mejor aún C₃-C₁₀, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo o norbornilo.

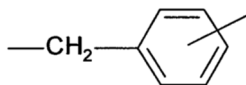
Los grupos carbocíclicos insaturados comprenden uno o más, preferiblemente 1 a 3, dobles enlaces etilénicos y generalmente consisten de 6 a 18 y mejor aún de 6 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de estos son radicales cicloalqueno, y especialmente radicales ciclohexeno.

Preferiblemente, R¹, R², R³ y R⁴ representan H o alquilo, por ejemplo metilo.

- 15 Ventajosamente, n representa 1 o 2.

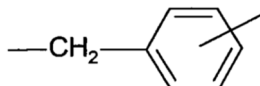
Los significados preferidos de R⁷ son H y alquilo, preferiblemente etilo o metilo.

Preferiblemente, L representa alquileo, alquenileno o -alk°-Ar°, en el que alc° representa alquileo y Ar° representa fenileno, tal como:



- 20 Un subgrupo preferido de compuestos de la invención consiste en los compuestos para los que L representa alquileo C₁-C₄, tal como propileno o metileno; -aa₃-C(CH₃)₂-, en el que -aa₃- representa nada o, alternativamente, un radical alquileo C₁-C₄;

-aa₄-C(CH₃) (C₂H₅)-, en el que -aa₄ es como se ha definido para -aa₃-,



- 25 o -CH = CH- CH₂-.

Ventajosamente, Z representa alquilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; alquenilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; alquínilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; heteroarilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; -alk¹-Cy¹-, en el que alk¹ representa alquileo, preferiblemente -CH₂- y Cy¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales T, o alternativamente Cy¹ representa cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; representando T ciano, alquilo opcionalmente halogenado, tal como perhaloalquilo, alcoxi opcionalmente halogenado o un átomo de halógeno.

- 30 Un subgrupo preferido de compuestos consiste en los compuestos definidos anteriormente para los que Z representa alquilo opcionalmente sustituido con ciano; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo opcionalmente halogenado (tal como trifluorometilo) o con alcoxi opcionalmente halogenado; fenilalquilo, en el que fenilo está sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo o alcoxi; heteroarilo monocíclico o bicíclico opcionalmente halogenado (tal como trifluorometilo) o con alcoxi opcionalmente halogenado; alquínilo; o cicloalquilalquilo.

- 40 De una manera más particularmente preferida, Z representa alquilo C₁-C₁₂; C₂-C₁₃ cianoalquilo; fenilo sustituido con uno o más halógenos, alquilos opcionalmente halogenados, o alcoxi; heteroarilo sustituido con uno o más halógenos, alquilos opcionalmente halogenados, o alcoxi; bencilo o fenetilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilo o alcoxi; norbornilo; -(CH₂)_m-C≡C-P°, en la que m es un entero entre 0 y 3 y P° representa alquilo C₁-C₆; ciclohexilmetilo.

Otro subgrupo de compuestos preferidos es el grupo que consiste en los compuestos de la fórmula I en la que $n = 1$; R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan un átomo de hidrógeno; Y representa O; R^5 representa alquilo (C_1 - C_{10}); (C_2 - C_{10}) alquinilo; -alk¹-Cy¹, en el que alk¹ representa alquileo (C_1 - C_3) y Cy¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales T, en los que T es como se ha definido anteriormente; R^6 representa W, en la que X representa O o NH; y L representa alquileo (C_1 - C_3).

Entre estos compuestos, se prefieren especialmente los siguientes:

→ aquellos para los que X representa NH; y R^5 representa alquilo (C_1 - C_{10});

→ aquellos para los que X representa O; R^5 representa alquilo (C_1 - C_{10}); alquinilo (C_2 - C_{10}); o

-alk¹-Cy¹, en el que alk¹ representa alquileo (C_1 - C_3) y Cy¹ representa fenilo.

La Tabla α a continuación recopila 12 subgrupos preferidos de la invención de acuerdo con los valores de n y de Y.

Tabla α

Y \ n	1	2	3
O	1	2	3
-N-OH	4	5	6
-N-O-alquilo	7	8	9
CR ¹⁰ R ¹¹	10	11	12

La tabla β a continuación define además los subgrupos preferidos 13 a 40 de la invención de acuerdo con los valores de X y de R^7 si, en la fórmula I, W representa -X-L-CO₂R⁷.

Tabla β

X \ R^7	O	NH	N-alquilo	NCR'	NSO ₂ R'	Grupo N-carbocíclico	-S(O) _m
H	13	14	15	16	17	18	19
Basado en Hidrocarburos alifáticos	20	21	22	23	24	25	26
carbocíclico	27	28	29	30	31	32	33
heterocíclico	34	35	36	37	38	39	40

La Tabla γ recopila los subgrupos preferidos 41 a 47 de compuestos de la fórmula I para los que W representa -X-L-Tet, de acuerdo con los valores de X.

TABLA γ

X	O	NH	N-alquilo	NCOR'	NSO ₂ R'	Grupo N-carbocíclico	-S(O) _m
Subgrupo preferido No.	41	42	43	44	45	46	47

- 5 La matriz δ que sigue define subgrupos preferidos derivados de los subgrupos 1 a 47 definidos anteriormente. Más específicamente, los elementos de esta matriz, que representan cada uno de ellos subgrupos preferidos de la invención, se definen en forma de pareja, indicando cada miembro de la pareja el origen del subgrupo y definiendo de este modo n, Y y W.

$$\delta \left(\begin{array}{cccccc} (1,13) & (1,14) & \dots & (1, i) & \dots & (1,47) \\ (2,13) & (2,14) & \dots & (2, i) & \dots & (2,47) \\ (3,13) & (3,14) & \dots & (3, i) & \dots & (3,47) \\ (4,13) & (4,14) & \dots & (4, i) & \dots & (4,47) \\ (5,13) & (5,14) & \dots & (5, i) & \dots & (5,47) \\ (6,13) & (6,14) & \dots & (6, i) & \dots & (6,47) \\ (7,13) & (7,14) & \dots & (7, i) & \dots & (7,47) \\ (8,13) & (8,14) & \dots & (8, i) & \dots & (8,47) \\ (9,13) & (9,14) & \dots & (9, i) & \dots & (9,47) \\ (10,13) & (10,14) & \dots & (10, i) & \dots & (10,47) \\ (11,13) & (11,14) & \dots & (11, i) & \dots & (11,47) \\ (12,13) & (12,14) & \dots & (12, i) & \dots & (12,47) \end{array} \right)$$

en la que i representa uno de los subgrupos 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 46 y 47 definidos en las Tablas β y γ .

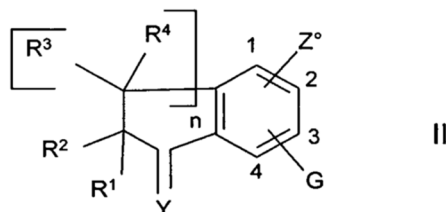
- 10 La matriz ε definida a continuación agrupa también subgrupos adicionales derivados de los subgrupos (1,13) 2 (12,47) definidos en la matriz δ y también caracterizados por el significado tomado por Z. Estos subgrupos son designados por los trinomios (l, i, k), en los que (l, i) define el subgrupo del cual se deriva el subgrupo (l, i, k), siendo (l, i) un subgrupo de la matriz δ y k, que representa a, b o c, define el significado tomado por Z en el subgrupo (l, i, k), entendiéndose que:
- 15 - a representa un grupo basado en hidrocarburo alifático saturado o insaturado;
- b representa un radical carbocíclico o heterocíclico saturado, insaturado y/o aromático opcionalmente sustituido; y
- c representa alq-Cy, en el que alk y Cy son como se definen anteriormente.

ε	$\begin{pmatrix} 1,13,a \\ 1,13,b \\ 1,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1,14,a \\ 1,14,b \\ 1,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 1,i,a \\ 1,i,b \\ 1,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 1,47,a \\ 1,47,b \\ 1,47,c \end{pmatrix}$
	$\begin{pmatrix} 2,13,a \\ 2,13,b \\ 2,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 2,14,a \\ 2,14,b \\ 2,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 2,i,a \\ 2,i,b \\ 2,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 2,47,a \\ 2,47,b \\ 2,47,c \end{pmatrix}$
	$\begin{pmatrix} 3,13,a \\ 3,13,b \\ 3,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 3,14,a \\ 3,14,b \\ 3,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 3,i,a \\ 3,i,b \\ 3,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 3,47,a \\ 3,47,b \\ 3,47,c \end{pmatrix}$
	$\begin{pmatrix} 4,13,a \\ 4,13,b \\ 4,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 4,14,a \\ 4,14,b \\ 4,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 4,i,a \\ 4,i,b \\ 4,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 4,47,a \\ 4,47,b \\ 4,47,c \end{pmatrix}$
	$\begin{pmatrix} 5,13,a \\ 5,13,b \\ 5,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 5,14,a \\ 5,14,b \\ 5,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 5,i,a \\ 5,i,b \\ 5,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 5,47,a \\ 5,47,b \\ 5,47,c \end{pmatrix}$
	$\begin{pmatrix} 6,13,a \\ 6,13,b \\ 6,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 6,14,a \\ 6,14,b \\ 6,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 6,i,a \\ 6,i,b \\ 6,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 6,47,a \\ 6,47,b \\ 6,47,c \end{pmatrix}$
	$\begin{pmatrix} 7,13,a \\ 7,13,b \\ 7,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 7,14,a \\ 7,14,b \\ 7,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 7,i,a \\ 7,i,b \\ 7,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 7,47,a \\ 7,47,b \\ 7,47,c \end{pmatrix}$
	$\begin{pmatrix} 8,13,a \\ 8,13,b \\ 8,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 8,14,a \\ 8,14,b \\ 8,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 8,i,a \\ 8,i,b \\ 8,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 8,47,a \\ 8,47,b \\ 8,47,c \end{pmatrix}$
	$\begin{pmatrix} 9,13,a \\ 9,13,b \\ 9,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 9,14,a \\ 9,14,b \\ 9,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 9,i,a \\ 9,i,b \\ 9,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 9,47,a \\ 9,47,b \\ 9,47,c \end{pmatrix}$
	$\begin{pmatrix} 10,13,a \\ 10,13,b \\ 10,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 10,14,a \\ 10,14,b \\ 10,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 10,i,a \\ 10,i,b \\ 10,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 10,47,a \\ 10,47,b \\ 10,47,c \end{pmatrix}$
	$\begin{pmatrix} 11,13,a \\ 11,13,b \\ 11,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 11,14,a \\ 11,14,b \\ 11,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 11,i,a \\ 11,i,b \\ 11,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 11,47,a \\ 11,47,b \\ 11,47,c \end{pmatrix}$
	$\begin{pmatrix} 12,13,a \\ 12,13,b \\ 12,13,c \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 12,14,a \\ 12,14,b \\ 12,14,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 12,i,a \\ 12,i,b \\ 12,i,c \end{pmatrix}$	...	$\begin{pmatrix} 12,47,a \\ 12,47,b \\ 12,47,c \end{pmatrix}$

entendiéndose que i es como se ha definido anteriormente.

Entre los subgrupos preferidos de la matriz ϵ , se hace una distinción entre los compuestos para los que $R^5=W$ y aquellos para los que $R^6=W$.

Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse realizando un procedimiento



5

en la cual

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n e Y son como se definen anteriormente para la fórmula I, G representa $-XH$, en la que X es S u O ; $NHCOCF_3$ o NHR^8 , siendo R^8 como se definió anteriormente para la fórmula I y Z° es un radical que es un precursor de Z , o alternativamente Z° representa Z , siendo Z como se definió anteriormente para la fórmula I, estando Z° y G en las posiciones 2 y 3 del núcleo fenilo; con un compuesto de la fórmula III:

10

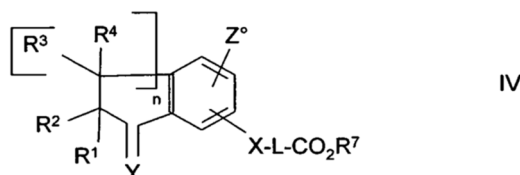


en la que R^7 y L son como se ha definido anteriormente para la fórmula I y Gp representa un grupo saliente, en presencia de una base.

La expresión " Z° y G están en la posición 2 o 3 del núcleo fenilo" significa que Z° o G está en la posición 2 y el otro está en la posición 3. Más generalmente, si dos sustituyentes están en las posiciones 2 y 3, esto significa que uno de los sustituyentes está en la posición 2 y el otro en la posición 3.

15

La reacción de II con III conduce a la formación de un compuesto de fórmula IV:



IV

Gp puede representar, por ejemplo, un átomo de halógeno, preferiblemente bromo, un grupo alquilsulfonilo opcionalmente halogenado o un grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo (tal como mesilo, CF_3-SO_2-O- o p -tolilsulfonilo).

20

Si Z° representa un precursor de Z , en la fórmula II, es preferiblemente un átomo de halógeno, tal como I o Br o un grupo $-OSO_2CF_3$.

Ejemplos de bases incluyen bases minerales, tales como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $KHCO_3$, $NaHCO_3$ o Cs_2CO_3 o alternativamente, una base orgánica, tal como un alcóxido de metal alcalino, tal como etóxido de sodio o potasio, o metóxido de sodio o potasio.

25

Una cantidad estequiométrica de base (relativa a la cantidad de compuesto III) es generalmente suficiente.

Si R^7 es distinto de un átomo de hidrógeno, la relación molar de la base al compuesto III oscila preferiblemente entre 1 y 5 y mejor aún entre 1 y 3, por ejemplo entre 1 y 2.

30

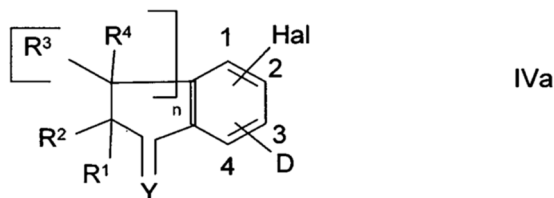
Si R^7 es un átomo de hidrógeno, el proceso puede realizarse en presencia de un gran exceso de base.

El disolvente de reacción es preferiblemente un disolvente polar, miscible con agua, tal como acetona o un alcohol C_1-C_4 inferior, por ejemplo etanol, o dimetilformamida.

La temperatura de reacción se mantiene preferentemente entre $35^\circ C$ y $150^\circ C$, por ejemplo entre $40^\circ C$ y $100^\circ C$.

La relación molar del compuesto de la fórmula III al compuesto de la fórmula II oscila entre 1 y 20 equivalentes y preferiblemente entre 1 y 5 equivalentes.

Los compuestos de la fórmula I en la que Z representa Cy, en la que Cy representa un grupo arilo o heteroarilo pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula IV en la que Z^o representa Hal, de la fórmula IVa:

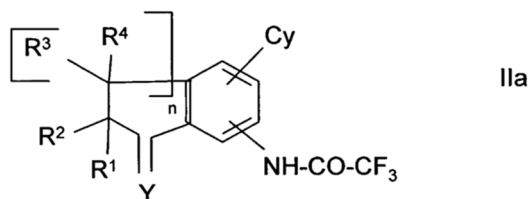


en la que D representa -NHCOCF₃ o -XL-CO₂R⁷ y L, R⁷, Y, X, R¹, R², R³, R⁴ y n son como se definen para la fórmula I y Hal representa un átomo de halógeno, tal como Br o I, estando -Hal y D en la posición 2 o 3 del núcleo fenilo, con un ácido arilborónico o heteroarilborónico de la fórmula V:



- 10 en la que el grupo Cy tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, por ejemplo uno o más sustituyentes T como se ha definido anteriormente, en presencia de un complejo de paladio 0 y una base mineral u orgánica.

Si D representa -NHCOCF₃, el producto resultante directamente de esta reacción tiene la fórmula IIa:



- 15 En la que R¹, R², R³, R⁴, n y el grupo Cy son como se ha definido anteriormente, y debe convertirse en un compuesto de la fórmula I, por ejemplo llevando a cabo el procedimiento descrito anteriormente.

Un complejo de paladio 0 que se utilizará más particularmente es tetrakis(trifenilfosfina)paladio.

Ejemplos de bases minerales que serán mencionadas incluyen Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, NaOH y KOH.

Ejemplos de bases orgánicas que se pueden mencionar incluyen alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido o etóxido de sodio.

- 20 La reacción se realiza preferiblemente en un hidrocarburo aromático, tal como tolueno, un xileno o benceno; un hidrocarburo alifático, tal como heptano o hexano; un hidrocarburo aromático halogenado; un alcohol C₁-C₄, inferior tal como etanol o metanol; un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano; o una amida, tal como dimetilformamida.

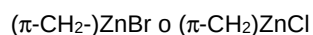
La temperatura de reacción se mantiene ventajosamente entre 80 y 150° C, por ejemplo entre 90 y 120° C.

- 25 De acuerdo con una realización preferida de la invención, la relación molar del compuesto V al compuesto IVa está entre 1 y 20 y preferiblemente entre 1 y 15.

Una cantidad catalítica del complejo de paladio 0 suele ser suficiente. A modo de ejemplo, la relación molar del compuesto IVa al complejo de paladio oscila entre 10 y 1000.

La base está presente en el medio de reacción en una proporción de 1 a 5 equivalentes y preferiblemente de 2 a 4 equivalentes con respecto a la cantidad de compuesto de partida IVa.

- 30 Los compuestos de la fórmula I en la que Z representa -CH₂-π, en el que π representa alquilo, alqueno, alquino o Cy¹, Cy¹ es como se ha definido anteriormente para Cy en la fórmula I, o alternativamente -alk²-Cy¹, alk² representa alqueno y Cy¹ es como se ha definido anteriormente, se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IVa como se ha definido anteriormente con un compuesto de la fórmula VII



VII

en la que π es tal como se ha definido anteriormente, en presencia de un complejo de paladio, tal como bis(trifenilfosfina)dicloropaldio.

La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente aprótico polar, por ejemplo dimetilformamida.

- 5 Preferiblemente, la relación molar del compuesto VII al compuesto IVa oscila entre 1 y 5 y preferiblemente entre 1 y 4.

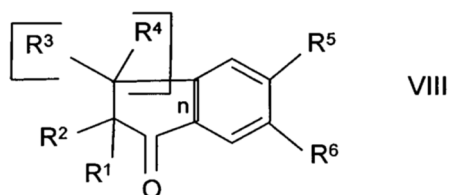
La temperatura de reacción está preferiblemente entre 15 y 50°C.

- 10 El disolvente de reacción es preferiblemente un disolvente aprótico polar, tal como dimetilformamida (DMF); un éter, tal como dioxano, tetrahidrofurano (THF), éter dietílico o dimetoxietano; o una mezcla de los mismos, prefiriéndose una mezcla DMF/THF.

El complejo de paladio se utiliza en cantidad catalítica, preferiblemente en una proporción de 0.01 a 0.1 equivalentes con respecto a la cantidad de compuesto VII utilizada.

Los compuestos de la fórmula I en los que Y representa N-OH se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos de fórmula I en los que Y representa O, mediante la acción de hidroxilamina.

- 15 Convencionalmente, un compuesto de la fórmula VIII:



VIII

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se han definido anteriormente para la fórmula I, se hace reaccionar con una sal de hidroxilamina en presencia de una sal de metal alcalino.

La temperatura de reacción está preferiblemente entre 50 y 120°C, por ejemplo entre 70 y 90°C.

- 20 Una sal de hidroxilamina que puede mencionarse es el clorhidrato o el bromhidrato.

Una sal de metal alcalino que puede mencionarse es acetato de sodio.

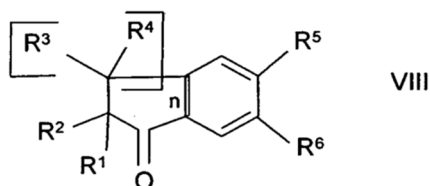
Normalmente, la relación molar de la sal de hidroxilamina al compuesto de la fórmula VIII oscila entre 1 y 3 y mejor aún entre 1 y 2.

- 25 La cantidad de acetato de sodio oscila preferiblemente entre 1 y 5 equivalentes molares y mejor aún entre 2 y 3 equivalentes molares con respecto a la cantidad de compuesto VIII utilizada.

El disolvente que se puede usar es, por ejemplo, un alcohol inferior C_1 - C_4 , tal como etanol.

Los compuestos de la fórmula I en la que Y representa $CR^{10}R^{11}$, en la que R^{10} y R^{11} son como se han definido anteriormente se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos de fórmula I en los que Y representa O.

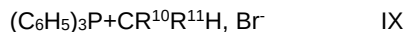
- 30 Para hacer esto, un compuesto de la fórmula VIII:



VIII

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n , R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de

la fórmula IX:



en la que R^{10} y R^{11} son como se han definido anteriormente, en presencia de una base.

De acuerdo con una realización preferida, la base es un hidruro de metal alcalino, tal como NaH.

- 5 Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente aprótico polar, tal como un éter, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano o un éter dietílico; dimetilsulfóxido; o una amida, tal como acetamida o dimetilformamida. Preferiblemente, el disolvente es una mezcla de tetrahidrofurano y dimetilsulfóxido.

La temperatura de reacción oscila entre -10 y $+15^\circ\text{C}$, por ejemplo entre 0 y 10°C .

- 10 La relación molar del compuesto IX al compuesto VIII está preferiblemente entre 1 y 5 , por ejemplo entre 1 y 3 y preferiblemente entre 1 y 2 .

Los compuestos de la fórmula I en la que R^7 representa H se obtienen fácilmente a partir de compuestos correspondientes de la fórmula I en la que R^7 representa alquilo.

Esta reacción puede realizarse por saponificación de un compuesto de fórmula I en la que R^7 representa alquilo, preferiblemente metilo o etilo, utilizando una base mineral fuerte, tal como NaOH o KOH.

- 15 Esta reacción se realiza preferiblemente en un disolvente miscible en agua, por ejemplo un alcohol inferior $\text{C}_1\text{-C}_4$, tal como metanol o etanol, como una mezcla con agua.

La base se utiliza preferiblemente en una proporción de 1 a 5 equivalentes con respecto a la cantidad del éster de la fórmula I utilizada.

- 20 Para la preparación de compuestos de la fórmula I en la que R^1 y/o R^2 representa alquilo, el compuesto correspondiente de fórmula I en la que R^1 y R^2 representa H puede hacerse reaccionar, de manera conocida, con un agente alquilante.

Un ejemplo de un agente alquilante que se puede usar es un yoduro de alquilo, tal como yoduro de metilo, mientras que al mismo tiempo se trabaja en presencia de un hidruro, tal como hidruro de sodio.

El disolvente es preferiblemente un disolvente aprótico polar, tal como dimetilformamida.

- 25 A modo de ilustración, la relación molar del yoduro de alquilo al compuesto de partida de la fórmula I en la que R^1 y R^2 son un átomo de hidrógeno que oscila entre 1 y 10 y preferiblemente entre 3 y 8 .

La cantidad de base que se necesita usar oscila preferiblemente entre 1 y 5 equivalentes con respecto al compuesto de partida de la fórmula I.

Esta base es ventajosamente un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de sodio.

- 30 Esta reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura comprendida entre 0° y 100°C , por ejemplo entre 20 y 60°C .

Esta etapa de alquilación puede realizarse de una manera similar comenzando con un compuesto intermedio, durante la síntesis del compuesto de la fórmula I.

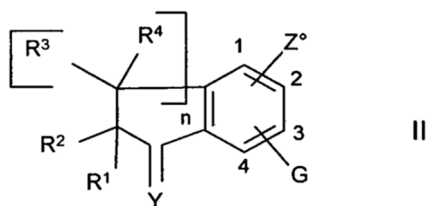
- 35 Los compuestos de la fórmula I en los que Z representa un radical basado en hidrocarburo alifático saturado pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula I en los que Z representa un radical basado en hidrocarburo alifático insaturado, mediante simple hidrogenación catalítica bajo una atmósfera de hidrógeno en la presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbón.

- 40 A modo de ejemplo, un compuesto de fórmula I en el que Z es un radical basado en hidrocarburo alifático que comprende un triple enlace o un doble enlace puede convertirse mediante hidrogenación catalítica en el correspondiente compuesto de fórmula I en la que Z es un radical basado en hidrocarburo saturado.

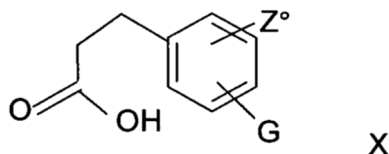
Las condiciones de reacción típicas son:

- una presión de H₂ de 1.5 a 5 bar;
- un catalizador: paladio al 5 a 10% sobre carbón;
- un disolvente, tal como un alcohol inferior C₁-C₄, por ejemplo etanol;
- una temperatura de reacción entre 15 y 60°C.

5 Los compuestos de la fórmula II:



en la que R¹, R², R³, R⁴, Z°, n y G son como se ha definido anteriormente, Y representa O y n representa 1, se pueden preparar por ciclización de los correspondientes compuestos de fórmula X:



10 en la que Z° y G son como se definió anteriormente, en presencia de un ácido, a una temperatura entre 40 y 180°C, o incluso entre 50 y 150°C, preferiblemente entre 70 y 130°C.

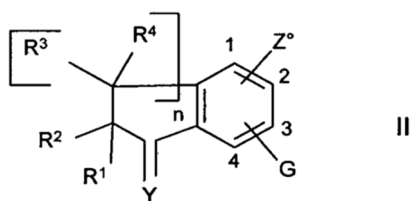
Un ácido adecuado es ácido polifosfórico.

La cantidad molar de polifosfórico para el compuesto X oscila preferiblemente entre 4 y 50 equivalentes.

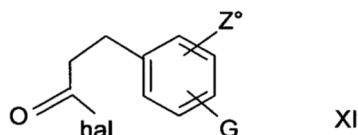
15 La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente, tal como un hidrocarburo alifático opcionalmente halogenado, tal como hexano, heptano, diclorometano, tetraclorometano o cloroformo, o un hidrocarburo aromático opcionalmente halogenado, tal como tolueno, benceno, xileno o un clorobenceno.

20 Los compuestos de la fórmula II en la que R¹, R², R³, R⁴ y Z° son como se han definido anteriormente, y G representa metoxi, Y representa O y n representa 1 se pueden preparar por ciclización de un compuesto de fórmula X en la que G representa -O-CH₃, en las mismas condiciones que se han descrito anteriormente para la ciclización del compuesto X.

Los compuestos de la fórmula II:



en la que R¹, R², R³, R⁴, n, Z° y G son como se han definido anteriormente e Y representa O y n = 1, por ciclización de un compuesto correspondiente de fórmula XI:



25 en la que hal es un átomo de halógeno, y Z° y G son como se han definido anteriormente, en presencia de un ácido

de Lewis, tal como AlCl_3 o un ácido mineral.

La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura entre 15°C y 100°C .

Preferiblemente, la relación molar de AlCl_3 al compuesto de la fórmula XI oscila entre 1 y 5 y mejor aún entre 2 y 4.

El disolvente es preferiblemente un hidrocarburo alifático halogenado, tal como diclorometano.

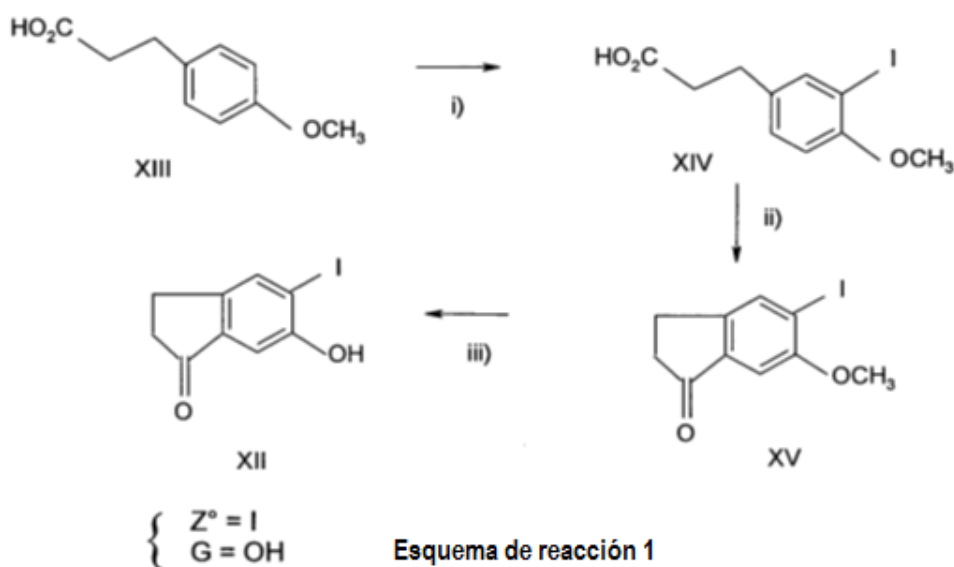
- 5 El compuesto de la fórmula XI se puede preparar simplemente a partir del ácido correspondiente de la fórmula X mediante la acción de SOCl_2 . Esta reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura entre 40 y 80°C .

De acuerdo con una realización preferida, el disolvente es un hidrocarburo alifático halogenado como se ha definido anteriormente.

- 10 Esta misma reacción de ciclización se puede realizar utilizando un compuesto de fórmula XI en la que G representa $-\text{OCH}_3$. En este caso, conduce al compuesto correspondiente de fórmula II en la que G representa $-\text{OCH}_3$.

Los compuestos de la fórmula X están disponibles comercialmente o se preparan simplemente llevando a cabo procedimientos convencionales utilizando productos comercialmente disponibles.

- 15 Los compuestos XII de la fórmula general II en la que Z° , en la posición 2, representa I y G, en la posición 3, representa $-\text{OH}$, se pueden obtener a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula XIII realizando el esquema de reacción 1.



En la etapa i), un compuesto de la fórmula XIII se hace reaccionar con ICl en un medio de ácido acético.

Preferiblemente, la cantidad de ICl oscila entre 1 y 3 equivalentes y preferiblemente entre 1 y 2 equivalentes. La temperatura de reacción está entre 50 y 120°C , por ejemplo entre 80 y 100°C .

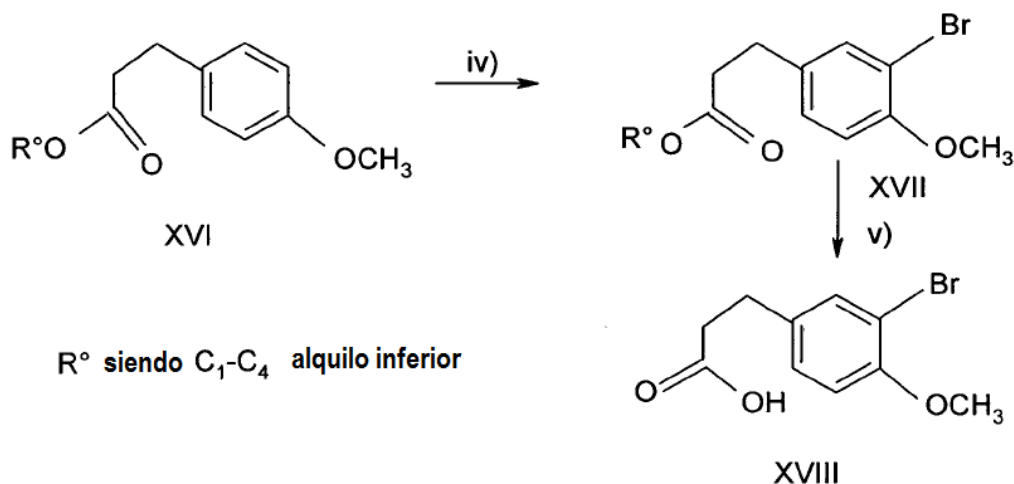
- 20 En la etapa ii), la ciclización del compuesto de la fórmula XIV se lleva a cabo realizando un proceso similar al descrito en el caso del compuesto de la fórmula X.

En este caso, es posible trabajar a una temperatura entre 40°C y 180°C .

- 25 En la etapa iii), el compuesto de la fórmula XV se trata, a una temperatura entre 40°C y 180°C y preferiblemente entre 60°C y 140°C , con un ácido de Lewis, tal como AlCl_3 . Ventajosamente, el AlCl_3 se utiliza en una proporción de 1 a 10 equivalentes, por ejemplo de 1 a 5 equivalentes, con relación a la cantidad de compuesto XV presente en el medio.

El disolvente de reacción es preferiblemente un disolvente aromático, tal como tolueno, benceno o xileno.

Los compuestos de la fórmula X en la que G, en posición 3, representa -OCH₃, se pueden obtener realizando un procedimiento que comprende las etapas del esquema de reacción 2:



Esquema de reacción 2

En la etapa iv), se hace reaccionar bromo con el compuesto de la fórmula XVI.

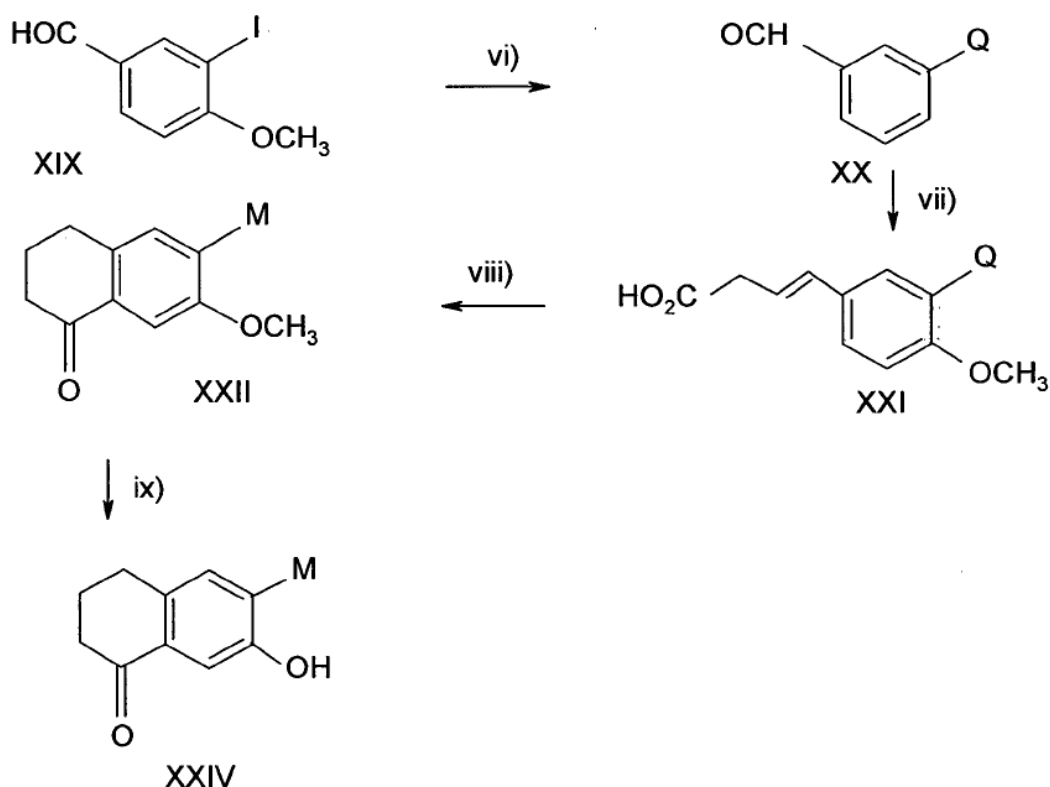
- 5 El disolvente de reacción es preferiblemente un hidrocarburo alifático halogenado elegido entre tetraclorometano, cloroformo y diclorometano.

La temperatura de reacción está preferiblemente entre 15 y 35°C.

La relación molar de bromo al compuesto de la fórmula XVI oscila habitualmente entre 1 y 1.5.

- 10 En la etapa v), el compuesto obtenido de la fórmula XVII se saponifica de una manera convencional, por ejemplo mediante la acción de KOH o NaOH, por ejemplo en una mezcla de agua y de C₁-C₄ de alcohol inferior.

Los compuestos de la fórmula II en la que G representa -OH, n representa 2, Y representa O y Z° representa 1-alquilo se pueden obtener realizando el proceso ilustrado en el esquema de reacción 3:



Esquema de reacción 3

en la que Q representa 1-alquino y M representa alquilo.

En la etapa vi), se hace reaccionar un 1-alquino con el compuesto de la fórmula XIX en presencia de un complejo de paladio, yoduro de cobre y una base.

- 5 Un ejemplo de un complejo de paladio que se utilizará ventajosamente es $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$.

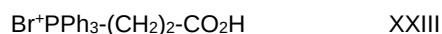
La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente, preferiblemente un éter, tal como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico o dimetoxietano.

La relación molar del 1-alquino al compuesto de la fórmula XIX oscila preferiblemente entre 1 y 3 y mejor aún entre 1 y 2.

- 10 Ventajosamente, la cantidad de CuI oscila entre 0.05 y 2 equivalentes con relación a la cantidad de compuesto de la fórmula XIX.

La base que se puede usar es trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, piridina, 2,6-di-tert-butilpiridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, o una base mineral, tal como K_2CO_3 .

- 15 En la etapa vii), el compuesto de la fórmula XX se hace reaccionar con un bromuro de fosfonio de la fórmula:



en presencia de un hidruro.

Las condiciones generales de trabajo son las recomendadas en la técnica para las reacciones de Wittig.

- 20 Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en una mezcla de éter/dimetilsulfóxido. Un éter preferido que se utilizará es tetrahidrofurano.

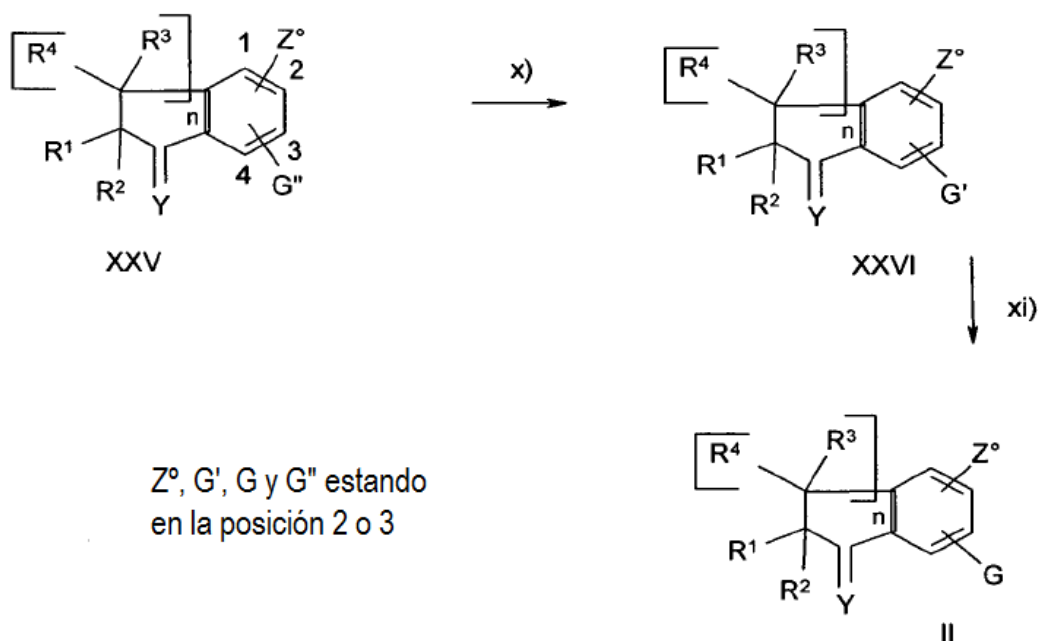
Un ejemplo de un hidruro que se puede mencionar es hidruro de sodio.

La relación molar del bromuro XXIII al compuesto XX está usualmente entre 1 y 5, por ejemplo entre 1 y 3.

En la etapa viii), la hidrogenación del compuesto XXI se realiza en las mismas condiciones que se han descrito anteriormente, seguido de ciclización por la acción de un ácido sulfónico.

- 5 En la etapa ix), el compuesto de la fórmula XXII se trata con AlCl_3 en un disolvente aromático, tal como tolueno, en las mismas condiciones que se describieron anteriormente para la etapa iii) del esquema de reacción 1.

El compuesto de la fórmula II en la que G representa -SH puede prepararse realizando el procedimiento ilustrado en el esquema de reacción 4:



Esquema de reacción 4

- 10 en la que G'' representa OH; G' representa -O-SO₂-CF₃.

El compuesto de la fórmula XXV se trata con 1 a 5 equivalentes y preferiblemente 1 a 3 equivalentes de anhídrido trifílico en presencia de una base.

Un disolvente para esta reacción que se utilizará ventajosamente es piridina, que también actúa como la base.

- 15 En la etapa xi), se hace reaccionar un silanotiol, tal como triisopropilsilanotiol con el compuesto de fórmula XXVI en presencia de un hidruro, tal como hidruro de sodio y un complejo de paladio 0, tal como Pd(PPh₃)₄.

Como disolvente se utilizará ventajosamente un éter, tal como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico o dimetoxietano.

El hidruro y el triisopropilsilanotiol se ponen en contacto a una temperatura entre -10°C y +10°C y el medio de reacción se lleva a continuación a una temperatura entre 50 y 150°C y preferiblemente entre 70 y 100°C, después de la adición del compuesto XXVI.

- 20 Las cantidades de compuesto XXVI, de hidruro y de silanotiol son ventajosamente estequiométricas.

El compuesto obtenido se trata con fluoruro de tetrabutilamonio, preferiblemente en un éter, tal como dioxano o tetrahidrofurano, de una manera convencional, permitiendo esta reacción desproteger la función tiol.

Los compuestos de la fórmula I en la que X representa SO o SO₂ se obtienen por oxidación de los correspondientes compuestos de fórmula I en la que X representa S.

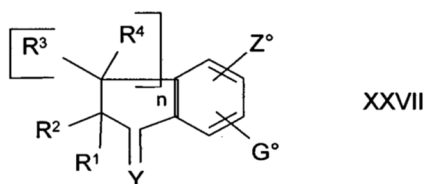
El agente oxidante es, por ejemplo, ácido meta-cloroperbenzoico, que se utiliza en el medio de reacción en una proporción de 1 a 5 y preferiblemente de 1 a 3 equivalentes.

- 5 El disolvente es preferiblemente un hidrocarburo alifático halogenado, tal como tetracloruro de carbono, diclorometano o cloroformo.

La reacción se lleva a cabo ventajosamente a una temperatura de -10°C a + 10°C.

Como variante, esta reacción de oxidación puede realizarse usando un intermedio de reacción durante la síntesis de los compuestos de la fórmula I.

- 10 Los compuestos de la fórmula II en la que G representa -NH-CO-CF₃ se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes de fórmula XXVII:



en la que R¹, R², R³, R⁴, Y, Z° y n son como se definieron anteriormente y G° representa -NO₂, realizando un proceso que comprende las etapas consistentes en:

- 15 a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XXVII con hierro (0) en presencia de cloruro de amonio;
b) y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con anhídrido trifluoroacético en medio acético.

En la etapa a), el procedimiento se llevará a cabo preferiblemente en presencia de un exceso de hierro (0). La relación molar del hierro al compuesto XXVII oscila especialmente entre 2 y 10 equivalentes y mejor aún entre 3 y 7 equivalentes.

- 20 Con respecto a la cantidad de cloruro de amonio, esta oscila preferiblemente entre 0.1 y 1 equivalente con respecto a la cantidad de compuesto de la fórmula XXVII.

La temperatura de reacción está ventajosamente entre 40 y 120°C, por ejemplo entre 50 y 90°C.

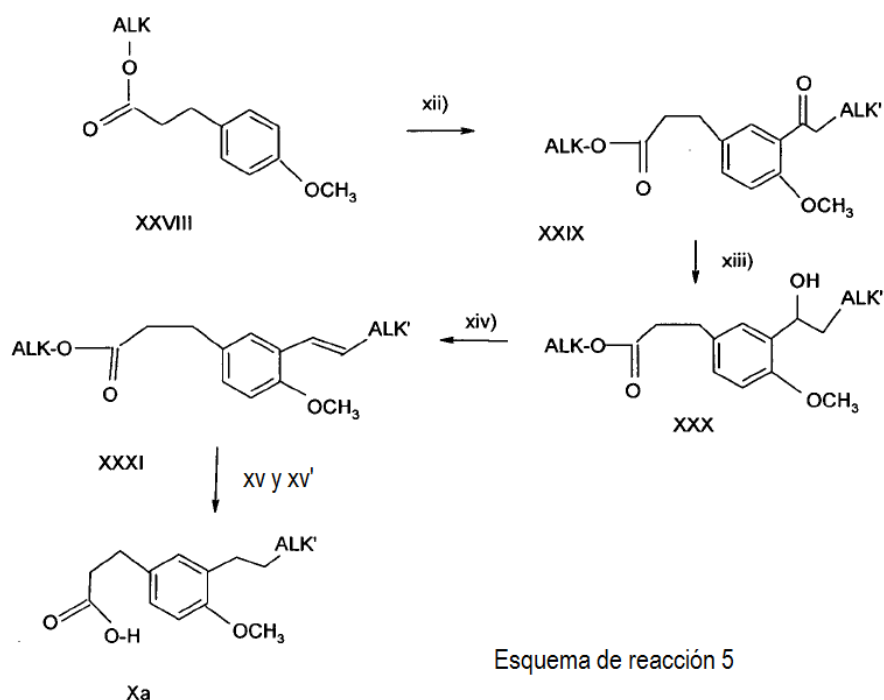
El disolvente está constituido preferentemente por una mezcla de agua y de un alcohol inferior C₁-C₄.

A modo de ilustración, se seleccionará una mezcla de agua y etanol.

- 25 En la etapa b), el procedimiento se lleva a cabo en ácido acético como disolvente. La relación molar del anhídrido trifluoroacético a la amina obtenida después de la etapa a) oscila ventajosamente entre 1 y 1.5 equivalentes.

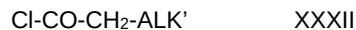
La temperatura de reacción está comprendida ventajosamente entre -10°C y +10°C, por ejemplo entre -5 y 0°C.

Los compuestos de la fórmula Xa en la que G representa -O-CH₃ y Z° representa alquilo se pueden obtener realizando el proceso ilustrado en el esquema de reacción 5.



en la que ALK y ALK' representan independientemente alquilo inferior, por ejemplo alquilo C₁-C₄.

En la etapa xii), un compuesto de la fórmula XXVIII se hace reaccionar con un cloruro de ácido de la fórmula XXXII:



- 5 en presencia de un ácido de Lewis, tal como cloruro de aluminio.

El procedimiento se lleva a cabo preferiblemente en presencia de 1 a 5 equivalentes de ácido de Lewis en relación con el compuesto XXVIII.

El disolvente se elige preferiblemente entre un hidrocarburo alifático halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono.

- 10 La temperatura de reacción oscila entre 25 y 100°C.

La relación molar entre el cloruro de ácido de fórmula XXXII y el compuesto de fórmula XXVIII oscila habitualmente entre 1 y 5, por ejemplo entre 1 y 3.

- 15 En la etapa xiii), la reducción del compuesto XXIX obtenido se lleva a cabo mediante la acción de un hidruro adecuado, de una manera convencional. A modo de ejemplo, se utiliza un borohidruro de metal alcalino, tal como borohidruro de sodio, y el proceso se lleva a cabo en un alcohol C₁-C₄.

El borohidruro y la cetona de la fórmula XXIX se utilizan preferiblemente en cantidades estequiométricas.

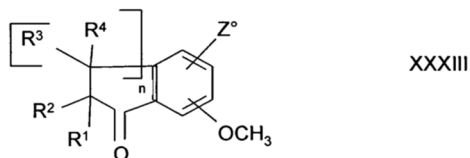
En la etapa xiv), el compuesto XXX se deshidrata por la acción de un agente deshidratante, tal como ácido p-toluenosulfónico, mientras se trabaja en un hidrocarburo aromático, tal como tolueno. El ácido p-toluenosulfónico se usa en una proporción de 0.01 a 1 equivalente.

- 20 A continuación, en la etapa xv), la hidrogenación del doble enlace se realiza mediante la acción de hidrógeno, en presencia de paladio sobre carbón. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en las condiciones de reacción descritas anteriormente.

- 25 El compuesto resultante se saponifica entonces de una manera convencional, en la etapa xv'). Para ello, preferiblemente se utilizará una base mineral seleccionada entre K₂CO₃, Na₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, KOH y NaOH, y se hará reaccionar con el éster obtenido en la etapa precedente, teniendo lugar preferentemente la reacción en una mezcla de alcohol inferior (preferiblemente un alcohol C₁-C₄) y agua, tal como una mezcla etanol/agua o metanol/agua.

La cantidad de base oscila preferiblemente entre 1 y 5 equivalentes molares con relación a la cantidad inicial de éster.

Los compuestos de la fórmula II en la que G representa -XH en la que X es O se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula XXXIII:



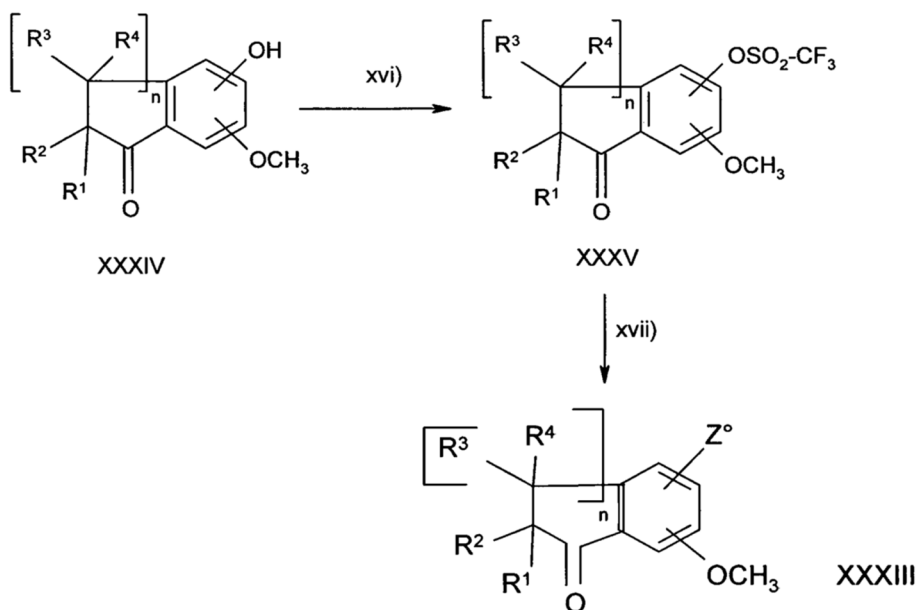
- 5 en la que R¹, R², R³, R⁴, n y Z° son como se han definido anteriormente, haciendo reaccionar estos compuestos con un ácido de Lewis fuerte, tal como cloruro de aluminio.

Esta reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente aprótico polar, por ejemplo un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno.

- 10 La relación molar de AlCl₃ al compuesto de la fórmula XXXIII oscila preferiblemente entre 1 y 5 y preferentemente entre 2 y 3.

Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente a una temperatura entre 50° y 120°C, por ejemplo entre 90° y 110°C.

Los compuestos de la fórmula XXXIII se pueden preparar fácilmente realizando el siguiente esquema de reacción:



- 15 En la etapa xvi), el compuesto de la fórmula XXXIV se hace reaccionar con anhídrido trifílico. Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente de tipo aprótico polar en presencia de una base, tal como una base seleccionada entre piridina, 4-dimetilaminopiridina, 2,6-di-tert-butilpiridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano. Si la base seleccionada es piridina, puede usarse ventajosamente como disolvente.

- 20 La relación molar del anhídrido trifílico al compuesto de la fórmula XXXIV se sitúa ventajosamente entre 1 y 2 equivalentes.

La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura entre -10° y +15°, por ejemplo entre -5° y +5°C.

En la etapa xvii), el compuesto XXXV obtenido en la etapa precedente se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula XXXVI:

Z° - ZnBr

XXXVI

en la que Z° es como se definió anteriormente, en presencia de un complejo de paladio. Un complejo de paladio que se puede mencionar es diclorobis(trifenilfosfina)paladio.

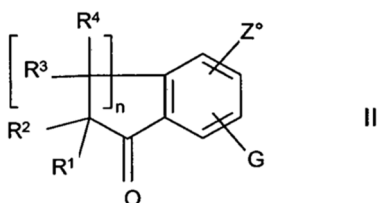
- 5 Esta reacción se realiza preferiblemente en un disolvente aprótico polar, tal como dimetilformamida, acetamida, dimetilacetamida, formamida o hexametilfosforilamida. Usualmente, se usa una relación molar del compuesto XXXVI al compuesto XXXV entre 1 y 3 equivalentes y preferiblemente entre 1 y 2 equivalentes. La temperatura de reacción se mantendrá preferiblemente entre 15° y 50°C y mejor aún entre 20° y 40°C.

- 10 El disolvente que se puede usar para esta reacción es preferiblemente un disolvente aprótico polar, tal como un éter o dimetilformamida. Los éteres que se pueden mencionar incluyen éteres cíclicos, tales como dioxano o tetrahidrofurano, o un éter lineal, tal como éter dietílico, éter di-tert-butílico o una glima, tal como diglima. El disolvente es preferiblemente tetrahidrofurano.

Algunos de los compuestos intermedios descritos anteriormente son nuevos.

La invención se refiere a estos nuevos compuestos intermedios. Entre los compuestos intermedios preferidos de la invención, se distinguirán los siguientes subgrupos:

- 15 1) un compuesto de fórmula II



en la que:

R¹ y R² se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁-C₆, tal como metilo; Z° representa I, Br o un grupo alquilo C₁-C₁₀; y G representa -OH; -SH; NH₂; -OCH₃; -NH-CO-CH₃; -NH-CO-CF₃;

- 20 2) un compuesto de fórmula II seleccionado entre:

2,2-dimetil-5-n-hexil-6-hidroxiindan-1-ona;

5-n-hexil-6-hidroxiindan-1-ona;

5-n-hexil-6-mercaptoindan-1-ona;

5-yodo-6-metoxiindan-1-ona;

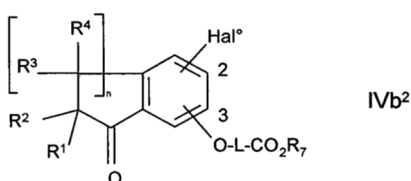
- 25 5-bromo-6-aminoindan-1-ona;

5-bromo-6-hidroxiindan-1-ona;

2,2-dimetil-5-n-hexil-6-metoxiindan-1-ona; y

5-bromo-6-trifluorometilcarbonilaminoindan-1-ona;

- 3) un compuesto de la fórmula IVb²:

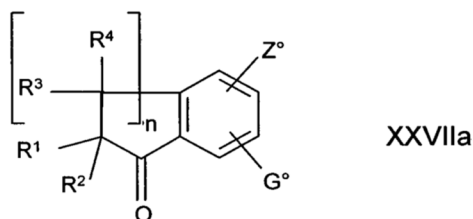


en la que:

R^1 y R^2 se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_1-C_6 , tal como $-CH_3$; Hal° representa un átomo de halógeno, tal como un átomo de yodo; L y R^7 son como se han definido anteriormente, entendiéndose que Hal° y $-O-L-CO_2R^7$ están en la posición 2 o 3.

4) un compuesto de la fórmula IVb² en la que R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno; Hal° representa un átomo de bromo o yodo y está en la posición 2; y $-O-L-CO_2R^7$ está en la posición 3;

5) un compuesto de la fórmula XXVIIa:



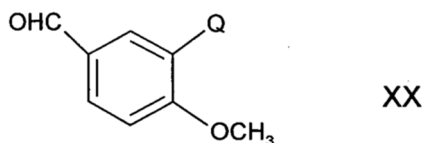
en la que

R^1 y R^2 representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6), tal como $-CH_3$;

Z° es como se definió anteriormente para la fórmula II; y G° representa NO_2 ;

6) 5-bromo-6-nitroindan-1-ona;

7) un compuesto de la fórmula XX:



en la que Q representa alquilo C_2-C_{10} , preferiblemente 1-hexinilo;

8) un compuesto intermedio en la preparación de los compuestos de la fórmula I, elegidos entre:

5-metoxi-6-trifluorometilsulfoniloindan-1-ona;

5-metoxi-6-bromoindan-1-ona; y

5-hidroxi-6-bromoindan-1-ona.

Según otro de sus aspectos, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula I en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Estas composiciones se pueden administrar oralmente en forma de comprimidos, cápsulas de gel o gránulos con liberación inmediata o liberación controlada, por vía intravenosa en forma de una solución inyectable, o por vía transdérmica en forma de una solución, crema o gel.

Los compuestos se administran preferiblemente en dosis de aproximadamente 1 a 100 mg y en particular de aproximadamente 10 a 200 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria está preferiblemente dentro del intervalo de 10 a 200 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, la dosis específica para cada paciente depende de una amplia variedad de factores, incluyendo especialmente la eficacia del compuesto específico utilizado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo y el modo de consumo. La administración, el nivel de excreción, la combinación con otros medicamentos y la naturaleza aguda de la enfermedad particular objetivo de la terapia. Se prefiere la administración oral.

Una composición sólida para administración oral se prepara añadiendo al principio activo una carga y, cuando sea apropiado, un aglutinante, un agente desintegrante, un lubricante, un colorante o un potenciador del sabor y

conformando la mezcla en un comprimido, un comprimido recubierto, un gránulo, un polvo o una cápsula.

- 5 Ejemplos de cargas incluyen lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicio y ejemplos de aglutinantes incluyen poli(alcohol vinílico), poli(éter vinílico), etilcelulosa, metilcelulosa, citrato de calcio, goma laca, hidroxipropilcelulosa, acacia, goma tragacanto, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa, citrato de calcio, dextrina y pectina. Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y aceites vegetales endurecidos. El colorante puede ser cualquiera de los permitidos para usar en los medicamentos. Ejemplos de potenciadores del sabor incluyen polvo de cacao, menta en forma de hierba, polvo aromático, menta en forma de aceite, borneol y polvo de canela.

Obviamente, la tableta o gránulo puede recubrirse adecuadamente con azúcar, gelatina o similar.

- 10 Una forma inyectable que comprende el compuesto de la presente invención como principio activo se prepara, cuando sea apropiado, mezclando dicho compuesto con un regulador de pH, un agente regulador, un agente de suspensión, un solubilizador, un estabilizador, un agente isotónico y/o un agente conservante, y por conversión de la mezcla en una forma para inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular, de acuerdo con un procedimiento estándar. Cuando sea apropiado, la forma inyectable obtenida se puede liofilizar mediante un procedimiento estándar.

- 15 Ejemplos de agentes de suspensión incluyen metilcelulosa, polisorbato 80, hidroxietilcelulosa, goma arábica, goma tragacanto en polvo, carboximetilcelulosa sódica y monolaurato de sorbitán polietoxilado.

Ejemplos de solubilizantes incluyen aceite de ricino solidificado con polioxietileno, polisorbato 80, nicotinamida, monolaurato de sorbitán polietoxilado y el éster etílico de ácidos grasos de aceite de ricino.

- 20 Además, el estabilizador comprende sulfito de sodio, metasulfito de sodio y éter, mientras que el agente conservante comprende p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de etilo, ácido sórbico, fenilo, cresol y clorocresol.

La invención se refiere también a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, así como mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente uno o más excipientes y/o adyuvantes.

- 25 Los compuestos de la invención son activadores potentes de las isoformas PPAR α y PPAR γ . Como resultado de esta actividad, tienen un efecto hipolipidemiante e hipoglucemiante sustancial.

- 30 De este modo, la invención se dirige también al uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un individuo que sufre de una enfermedad o afección mediada por una insuficiencia de actividad de las isoformas PPAR α y PPAR γ en su función de regular la lipidemia y la glucemia.

En particular, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de dislipidemia, aterosclerosis y diabetes.

- 35 La medición de la activación de PPAR se realizó de acuerdo con una técnica descrita por Lehmann et al. (1995, J. Biol. Chem. 270: 12953-12956).

Las células CV-1 (células de riñón de mono) se cotransfectan con un vector de expresión para las proteínas quiméricas PPAR α -Gal4 o PPAR γ -Gal4 y con un plásmido "indicador" que permite la expresión del gen de luciferasa colocado bajo el control de un gen promotor que contiene elementos de respuesta Gal4.

- 40 Las células se colocan en microplacas de 96 pozos y se cotransfectan usando un reactivo comercial con el plásmido informador (pG5-tk-pGL3) y el vector de expresión para la proteína quimérica (PPAR α -Gal4 o PPAR γ -Gal4). Después de incubar durante 4 horas, se añade a los pozos medio de cultivo entero (que comprende 10% de suero fetal de ternera). Después de 24 horas, se retira el medio y se reemplaza con medio completo que comprende los productos de ensayo (50 μ M final). Los productos se dejan en contacto con las células durante 18 horas. A continuación se lisan las células y se mide la actividad de luciferasa usando un luminómetro. Un factor de activación de PPAR puede calcularse entonces por medio de la activación de la expresión del gen indicador inducido por el producto (en relación con las células de control que no han recibido ningún producto).

A título de ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1, a una concentración de 50 μ M, activa la proteína quimérica PPAR α -Gal-4 por un factor de 18 y la proteína quimérica PPAR γ -Gal4 por un factor de 39. En ausencia del dominio de unión para el PPAR α o un ligando γ (vector que expresa únicamente Gal4), la actividad de luciferasa medida en presencia

de este producto es cero.

La presente invención se ilustra a continuación con la ayuda de los ejemplos que siguen.

La frecuencia de la máquina de RMN utilizada para registrar los espectros de protones en los ejemplos dados a continuación es de 300 MHz.

5 s denota un singlete; d un doblete; t un triplete; q un cuarteto; sept. un septeto, y m es un multiplete.

p.f. denota el punto de fusión.

Ejemplos

Ejemplo 1

Etapas a: 3-(3-hexanoil-4-metoxifenil)propanoato de etilo.

10 Se añaden gota a gota 98 ml (0.7 mol) de cloruro de hexanoilo a una solución de 70 g (0.336 mol) de 3-(4-metoxifenil)propanoato de etilo en 280 ml de diclorometano. A continuación se añaden 89 g (0.67 mol) de cloruro de aluminio en pequeñas cantidades y la mezcla se calienta durante una hora a 50°C. La mezcla se vierte en agua fría y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con una solución de bicarbonato de sodio. Después de secar (Na₂SO₄) y evaporar los disolventes, se obtiene un líquido amarillo, y después se destila: Bp_{0.4 mmHg} = 160°C (74 g, 72%);

15 ¹H RMN -CHCl₃ - δ(ppm): 0.88 (3H, m); 1.21 (3H, m); 1.30 (4H, m); 1.64 (2H, m); 2.57 (2H, m); 2.92 (4H, m); 3.85 (3H, s); 4.10 (2H, m); 6.85 (1 H, m); 7.27 (1 H, m); 7.45 (1 H, m).

Etapas b: 3-[3-(1-hidroxihexil)-4-metoxifenil]propanoato de etilo.

20 Se añade NaBH₄ (7.6 g, 0.2 mol) en pequeñas cantidades a 61 g (0.2 mol) de 3-(3-hexanoil-4-metoxifenil)propanoato de etilo, en forma de una solución en 500 ml de etanol. La mezcla se calienta durante 1 hora a 80°C. Después de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentra bajo vacío y se vierte en solución saturada de cloruro de sodio. La mezcla resultante se extrae con éter y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación de los disolventes da 58 g de producto con un rendimiento del 94%.

¹H RMN -CHCl₃ - δ (ppm): 0.87 (3H, m); 1.22 (3H, m); 1.28 (4H, m); 1.69 (1 H, m); 1.73 (3H, m); 2.56 (3H, m); 2.87 (2H, m); 3.81 (3H, s); 4.11 (2H, m); 4.80 (1 H, m ancho); 6.78 (1 H, m); 7.03 (1 H, m); 7.11 (1 H, m).

25 Etapas c: 3-(3-hexil-1-enil-4-metoxifenil)propanoato de etilo.

Se calienta una solución de 58 g (0.188 mol) de 3-[3-(1-hidroxihexil)-4-metoxifenil]propanoato de etilo y 2.8 g (14.7 mmol) de ácido para-toluenosulfónico en 500 ml de tolueno 3 horas. El azeótropo de agua-tolueno se retira usando un aparato Dean-Stark. Después de enfriar, la fase orgánica se lava con agua, se separa por sedimentación de las fases y se seca (Na₂SO₄). La evaporación a vacío del disolvente da 54.6 g (100%) de un aceite naranja.

30 ¹H RMN -CHCl₃ - δ (ppm): 0.92 (3H, m); 1.23 (3H, m); 1.40 (4H, m); 2.22 (2H, m); 2.58 (2H, m); 2.87 (2H, m); 3.81 (3H, s); 4.12 (2H, m); 6.02-6.37 (1 H, m); 6.58-6.83 (2H, m); 7.00 (1H, m); 7.11-7.30 (1 H, m).

Etapas d: 3-(3-hexil-4-metoxifenil)propanoato de etilo.

35 Se hidrogenan 54.6 g (0.188 mol) de 3-(3-hexil-1-enil-4-metoxifenil)propanoato de etilo con 0.8 g de paladio sobre carbón en 150 ml de etanol bajo presión (200 bar). Después de filtrar el catalizador y evaporar el disolvente, se recogen 45.7 g de producto (83%).

¹H RMN -CHCl₃ - δ (ppm): 0.88 (3H, m); 1.24 (3H, m); 1.31 (6H, m); 1.55 (2H, m); 2.57 (4H, m); 2.87 (2H, m); 3.78 (3H, s); 4.12 (2H, m); 6.74 (1 H, m); 6.88-7.04 (2H, m)

Etapas e: Ácido 3-(3-hexil-4-metoxifenil)propanoico

40 Se calienta una mezcla de 45.7 g (0.156 mol) del compuesto obtenido en la etapa d) y 300 ml de etanol, 13 g (0.232 mol) de hidróxido de potasio y 150 ml de agua durante 75 minutos al punto de reflujo de los disolventes. Los disolventes se evaporan y el residuo se recoge en agua y se extrae con éter. La fase acuosa se acidifica y luego se extrae con éter. La concentración de los disolventes da un aceite amarillo que cristaliza (36 g, 87%).

¹H RMN -CHCl₃ - δ (ppm): 0.88 (3H, m); 1.30 (6H, m); 1.54 (2H, m); 2.56 (2H, m); 2.63 (2H, m); 2.87 (2H, m); 3.79 (3H, s); 6.75 (1 H, m); 6.91-7.04 (2H, m).

Etapla f: 5-hexil-6-metoxiindan-1-ona

5 Se añaden 18.5 g (69,9 mmol) de ácido 3-(3-hexil-4-metoxifenil)propanoico disueltos en 100 ml de xileno a una mezcla de 100 g de ácido polifosfórico y 100 ml de xileno calentado a 80°C. La mezcla se calienta entonces a 135°C durante 1 hora y 30 minutos. La mezcla se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución de bicarbonato de sodio. Los disolventes de la fase orgánica se secan (Na₂SO₄) y se evaporan, y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (9 g, 52%).

10 ¹H RMN -CHCl₃ - δ (ppm): 0.88 (3H, m); 1.31 (6H, m); 1.57 (2H, m); 2.66 (4H, m); 3.03 (2H, m); 3.84 (3H, s); 7.13 (1H, s); 7.21 (1 H, s).

Etapla g: 5-hexil-6-hidroxiindan-1-ona

Se calientan a reflujo durante 15 minutos 5.6 g (22.7 mmol) de 5-hexil-6-metoxiindan-1-ona, 9.4 g de cloruro de aluminio y 125 ml de tolueno. La mezcla se vierte en agua y se extrae con éter. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y los disolventes se evaporan. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (4.5 g, 85%).

15 ¹H RMN -CHCl₃ - δ (ppm): 0.88 (3H, m); 1.32 (6H, m); 1.65 (2H, m); 2.67 (4H, m); 3.03 (2H, m); 5.54 (1H, s); 7.15 (1H, s); 7.21 (1H, s).

Etapla h: 4-(6-hexil-3-oxoindan-5-iloxi)butirato de etilo

20 A una mezcla de etóxido de sodio (1.6 g, 0.0233 mol) y 5-hexil-6-hidroxiindan-1-ona (4.5 g, 0.0194 mol) se añaden 3.6 ml de 4-bromobutirato de etilo disueltos en 15 ml de etanol, en 45 ml de etanol. El medio de reacción se calienta durante 5 horas a reflujo. La mezcla se vierte en agua y se extrae con éter. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y los disolventes se evaporan (5.9 g, 60%).

¹H RMN -CHCl₃ - δ (ppm): 0.88 (3H, m); 1.25 (3H, m); 1.31 (6H, m); 1.59 (2H, m); 2.13 (2H, m); 2.51 (2H, m); 2.67 (4H, m); 3.02 (2H, m); 4.01 (2H, m); 4.14 (2H, m); 7.10 (1 H, s); 7.21 (1 H, s).

Etapla i: Ácido 4-(6-hexil-3-oxoindan-5-iloxi)butírico

25 Una mezcla de 70 ml de etanol, 2.7 g (0.048 mol) de hidróxido de potasio, 5.9 g (0.017 mol) de 4-(6-hexil-3-oxoindan-5-iloxi)butirato de etilo y 35 ml de agua se calienta durante 90 minutos en el punto de reflujo de los disolventes. Los disolventes se evaporan y el residuo se coloca en agua y se extrae con éter. La fase acuosa se acidifica y luego se extrae con éter. La concentración de los disolventes da 3.6 g de producto, que se purifica por cromatografía instantánea (80/20 ciclohexano/acetato de etilo): 1.5 g de producto crudo. La recrystalización en hexano da 1.3 g, p.f. 88°C, 24%.

30 ¹H RMN -DMSO - δ (ppm): 0.84 (3H, m); 1.27 (6H, m); 1.53 (2H, m); 1.95 (2H, m); 2.40 (2H, m); 2.60 (4H, m); 2.97 (2H, m); 4.02 (2H, m); 7.02 (1 H, s); 7.33 (1 H, s); 12.13 (1H, s ancho).

Ejemplo 2

4-[3-metilen-6-hexilindan-5-iloxi]butirato de etilo

35 Se añaden 5.4 g (15.3 mmol) de bromuro de metiltrifenilfosfato a una suspensión de 1.75 g (14.9 mmol) de tert-butoxido de potasio en 20 ml de tetrahidrofurano. El medio de reacción se agita durante 1 hora a 25°C y luego se enfría a 0°C. Se añade una solución de 4.5 g (12.9 mmol) de 4-(6-hexil-3-oxoindan-5-iloxi)butirato de etilo. La mezcla se agita durante 16 horas a 25°C, se vierte en agua y se extrae con éter. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida (aceite). La purificación por cromatografía instantánea (heptano/acetato de etilo 80/20) proporciona un aceite naranja (3.5 g, 79%).

40 ¹H RMN -DMSO - δ (ppm): 0.84 (3H, m); 1.16 (3H, m); 1.27 (6H, m); 1.48 (2H, m); 1.98 (2H, m); 2.45 (4H, m); 2.71 (2H, m); 2.78 (2H, m); 3.99 (2H, m); 4.06 (2H, m); 4.93 (1 H, m); 5.42 (1 H, m); 7.01 (1 H, s); 7.04 (1 H, s).

Ejemplo 12

Ácido 4-(3-metilen-6-hexilindan-5-iloxi)butírico

Una mezcla de 20 ml de etanol, 0.975 mg (155 mmol) de hidróxido de potasio, 1.2 g (35 mmol) de 4-(3-metilen-6-

hexilindan-5-iloxi)butirato de etilo y 10 ml de agua se calienta durante 5 horas en el punto de reflujo de los disolventes. El etanol se evapora, el residuo se recoge en agua y las impurezas se extraen con éter. La fase acuosa se acidifica y luego se extrae con éter. La concentración de los disolventes da 1.1 g de producto, que se purifica por cromatografía instantánea (heptano/acetato de etilo 50/50) para dar un sólido, p.f.: 90°C (0.8 g, 72%).

- 5 ^1H RMN -DMSO - δ (ppm): 0.87 (3H, m); 1.31 (6H, m); 1.57 (2H, m); 2.12 (2H, m); 2.16 (2H, m); 2.63 (4H, m); 3.22 (2H, m); 4.07 (2H, m); 6.14 (1H, m); 6.80 (1 H, m); 7.19 (1 H, s); 7.26 (1 H, s).

Ejemplo 18

Etapa a: 5-hexil-6-metoxi-2,2-dimetilindan-1-ona

- 10 Se añaden gota a gota 5 g (0.02 mol) de 5-hexil-6-metoxiindan-1-ona disueltos en 20 ml de dimetilformamida a una suspensión de 1.8 g (0.04 mol) de hidruro de sodio en 20 ml de dimetilformamida a 25°C. La mezcla se agita durante 15 minutos a esta temperatura y a continuación se añaden 11.4 g (0.1 mol) de yoduro de metilo, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. El medio de reacción se agita durante 16 horas a 25°C. Se añaden 0.9 g (0.0375 mol) de hidruro de sodio y 15 minutos más tarde se añaden 11.4 g (0.1 mol) de yoduro de metilo y la mezcla se agita durante 2 horas a 25°C. La mezcla se calienta entonces durante 1 hora a 50°C. Se vierte en agua y se extrae con éter. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y después se evapora a presión reducida. El aceite de color naranja obtenido se purifica por cromatografía instantánea (diclorometano, 3.54 g, 65%).

^1H RMN - CHCl_3 - δ (ppm): 0.97 (3H, m); 1.30 (6H, s); 1.41 (6H, m); 1.67 (2H, m); 2.74 (2H, m); 2.98 (2H, s); 3.93 (3H, s); 7.22 (1 H, s); 7.34 (1 H, s).

- 20 Etapa b: 5-hexil-6-hidroxi-2,2-dimetilindan-1-ona

Se calienta durante 15 minutos a reflujo 1.93 g (7 mmol) de 5-hexil-6-metoxi-2,2-dimetilindan-1-ona, 2.84 g (21 mmol) de cloruro de aluminio y 40 ml de tolueno. La mezcla se vierte en agua y se extrae con éter. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y el disolvente se evapora. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (diclorometano, 2.8 g, 90%).

- 25 ^1H RMN - CHCl_3 - δ (ppm): 0.88 (3H, m); 1.21 (6H, s); 1.33 (6H, m); 1.64 (2H, m); 2.67 (2H, m); 2.88 (2H, s); 5.73 (1H, s ancho); 7.16 (1 H, s); 7.19 (1 H, s).

Etapa c: 4-(6-hexil-2,2-dimetil-3-oxoindan-5-iloxi)butirato de etilo

Se calienta durante 30 minutos una mezcla de 1.3 g (5 mmol) de 5-hexil-6-hidroxi-2,2-dimetilindan-1-ona, 40 ml de acetona y 2.5 g (7.5 mmol) de carbonato de cesio a 56°C. Se añaden gota a gota 1.46 g (7.5 mmol) de 4-bromobutirato de etilo y la mezcla se calienta a reflujo durante 7 horas.

- 30 La mezcla resultante se vierte sobre una solución de ácido clorhídrico 1N y se extrae con éter. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y los solventes se evaporan: aceite marrón (2 g, 100%).

^1H RMN - CHCl_3 - δ (ppm): 0.88 (3H, m); 1.20 (6H, s); 1.25 (3H, m); 1.32 (6H, m); 1.58 (2H, m); 2.13 (2H, m); 2.51 (2H, m); 2.64 (2H, m); 2.87 (2H, s); 4.02 (2H, m); 4.14 (2H, m); 7.09 (1H, s); 7.15 (1H, s).

Ejemplo 19

- 35 Ácido 4-(6-hexil-2,2-dimetil-3-oxoindan-5-iloxi)butírico

Una mezcla de 60 ml de etanol, 0.4 g (7.2 mmol) de hidróxido de potasio, 1.8 g (4.8 mmol) de 4-(6-hexil-2,2-dimetil-3-oxoindan-5-iloxi)butirato de etilo y 20 ml de agua se calienta durante 2 horas en el punto de reflujo de los disolventes. Los disolventes se evaporan y el residuo se coloca en agua y se extrae con éter. La fase acuosa se acidifica y luego se extrae con éter. La concentración de los disolventes da 1.46 g de producto, que se purifica por cromatografía instantánea (95/5 diclorometano/metanol): 1.18 g; p.f.: 82°C; 71%.

- 40 ^1H RMN - CHCl_3 - δ (ppm): 0.88 (3H, m); 1.21 (6H, s); 1.31 (6H, m); 1.58 (2H, m); 2.15 (2H, m); 2.59 (2H, m); 2.64 (2H, m); 2.88 (2H, s); 4.04 (2H, m); 7.11 (1 H, s); 7.16 (1 H, s).

N.B.: no se observó el H ácido.

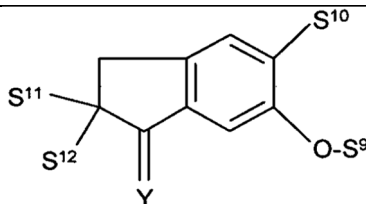
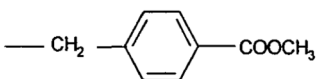
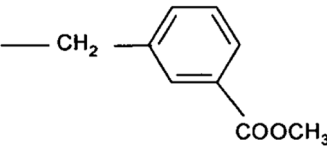
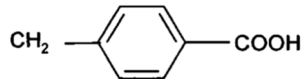
Ejemplo 24

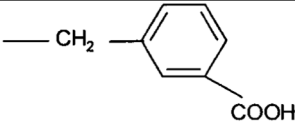
- 45 Ácido 4-[6-hexil-3-(hidroxiimino)-5-indaniloxi]butírico

Una mezcla de 50 mg (0.157 mmol) de ácido 4-(6-hexil-3-oxo-5-indaniloxi)butírico, 13 mg (0.188 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 32 mg (0.393 mmol) de acetato de sodio en 3 ml de etanol al 85% se calienta a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla se vierte en 50 ml de agua enfriada con hielo. El sólido formado se aísla por filtración, se lava con agua y se seca para dar 26.3 mg (50%) del producto esperado.

- 5 Los compuestos de las Tablas A y B siguientes se prepararon siguiendo los mismos tipos de procedimientos que en los ejemplos anteriores.

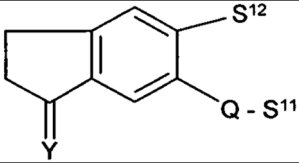
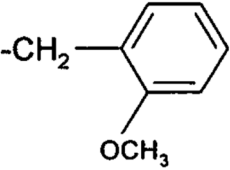
Tabla A

						
Ejemplo p.f./°C	Y	S ¹⁰	S ⁹	S ¹¹	S ¹²	¹ H RMN (300 MHz)
1	O	-C ₆ H ₁₃	-(CH ₂) ₃ -COOH	H	H	(CDCl ₃)=0.87(3H, m); 1.31(2H, m); 2.15(2H, m); 2.50-2.64(6H, m); 3.02(2H, m); 4.04(2H, m); 7.06-7.24(2H, 2s)-(OH no visible)
2	CH ₂	-C ₆ H ₁₃	-(CH ₂) ₃ -COOEt	H	H	(DMSO-d ₆)=0.84(3H, m); 1.16(3H, m); 1.27(6H, m); 1.48(2H, m); 1.98(2H, m); 2.48(2H, m); 2.63-2.89(4H, m); 3.86-4.19(4H, m); 4.93(1H, m); 5.42(1H, s); 7.01(1H, s); 7.04(1H, s)
3	O	-C ₆ H ₁₃		H	H	(CDCl ₃)=0.87(3H, m); 1.26-1.45(6H, m); 1.48-1.74(2H, m+2H, s); 2.55-2.85(4H, m); 3.04(2H, m); 3.92(3H, s); 5.15(2H, m); 7.18(1H, s); 7.26(1H, s); 7.51(2H, m); 8.06(2H, m).
4	O	-C ₆ H ₁₃		H	H	(CDCl ₃)=0.85(3H, m); 1.12-1.46(6H, m); 1.47-1.78(2H, m+2H, s); 2.55-2.84(4H, m); 3.04(2H, m); 3.92(3H, s); 5.12(2H, m); 7.19(1H, s); 7.26(1H, s); 7.39-7.71(2H, m); 7.89-8.22(2H, m).
5	O	-C ₆ H ₁₃	-C(CH ₃) ₂ -COOEt	H	H	(CDCl ₃)=0.88(3H, m); 1.15-1.44(3H, m+4H, m); 1.62(6H, s); 2.65(4H, m); 3.01(2H, m); 4.24(2H, m); 6.90(1H, s); 7.22(1H, s).
6	O	-C ₆ H ₁₃	-(CH ₂) ₄ -C(CH ₃) ₂ -COOEt	H	H	(CDCl ₃)=0.88(3H, m); 1.19-1.81(3H, m+6H, s+16H, m); 2.67(4H, m); 3.02(2H, m); 4.17(2H, m); 7.17(1H, s); 7.21(1H, s).
7, 194)	O	C ₆ H ₁₃		H	H	(CDCl ₃)=0.87(3H, m); 1.14-1.90(8H, m); 2.55-2.91(4H, m); 3.05(2H, m); 5.18(2H, s); 7.18(1H, s); 7.27(1H, s); 7.54(2H, m); 8.11(2H, m).

8, (90)	O	-C ₆ H ₁₃	-C(CH ₃) ₂ -COOH	H	H	(CDCl ₃)=0.88(3H, m); 1.32(6H, m); 1.48-1.82(2H, m + 6H, s); 2.67(4H, m); 3.03(2H, m); 7.07(1H, s); 7.24 (1H, s).
9, (190)	O	-C ₆ H ₁₃	-(CH ₂) ₃ -COO-Na ⁺	H	H	(DMSO-d ₆)=0.88(3H, m); 1.31(6H, m); 1.57(2H, m); 1.99(2H, m); 2.44(2H, m); 2.64(4H, m); 3.02(2H, m); 4.06(2H, m); 7.07(1H, s), 7.37 (1H, s)
10	O	-C ₆ H ₁₃	-(CH ₂) ₄ -C(CH ₃) ₂ -COOH	H	H	(CDCl ₃)=0.88(3H, m); 1.09-1.91(6H, s + 14H, m); 2.67(4H, m); 3.02(2H, m); 3.98(2H, m); 7.10(1 H, s); 7.20(1H, s).
11	O	-C ₆ H ₁₃	-(CH ₂) ₂ -C(CH ₃) ₂ -COOEt	H	H	(CDCl ₃)=0.88(3H, m); 1.11-1.46(3H, m+6H, s+6H, m); 1.47-1.72(4H, m); 2.09(2H, m); 2.66(4H, m); 3.02(2H, m); 4.11(2H, m); 7.09(1H, s); 7.20(1H, s).
12, (90)	CH ₂	-C ₆ H ₁₃	-(CH ₂) ₃ -COOH	H	H	(CDCl ₃)=0.87(3H, m); 1.31(6H, m); 1.57(2H, m); 2.13(4H, m); 2.63(4H, m); 3.22(2H, m); 4.07(2H, m); 6.80(1H, s); 7.19(1H, s).
13, (178 - 180)	O	-C ₆ H ₁₃		H	H	(DMSO-d ₆)=0.80(3H, m); 1.24(6H, m); 1.57(2H, m); 2.55-2.84(4H, m); 2.98(2H, m); 5.26(2H, s); 7.10-8.17(6H, aromático, m).
14	O		-CH=CH-CH ₂ -COOEt	H	H	(CDCl ₃)=0.88(3H, m); 1.26(3H, m); 1.32(6H, m); 1.60(2H, m); 2.70(4H, m); 3.05(2H, m); 3.28(2H, m); 4.16(2H, m); 5.10(1H, m); 6.52(1H, m); 7.15-7.37(2H, 2s).
15,						(CDCl ₃)=0.88(3H, m); 1.15-1.47(6H, s+4H, m); 1.61(2H, m); 2.13(4H, m); 2.67(4H, m); 3.02(2H, m); 4.06(2H,
(98, 100)	O	-C ₆ H ₁₃	-CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -COOH	H	H	m); 7.12(1H, s); 7.20(1H, s).
16	O		-CH=CH-CH ₂ -COOH	H	H	(CDCl ₃)=0.87(3H, m); 1.15-1.48(6H, m); 1.60(2H, m); 2.58-2.81 (4H, m); 3.06(2H, m); 3.34(2H, m); 5.08(1H, m); 6.55(1H, m); 7.16-7.39(2H, 2s).
17	O	-C ₆ H ₁₃	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -COOEt	H	H	(CDCl ₃)=0.87(3H, m); 1.21(3H, m); 1.32(6H, s); 1.10-1.42(6H, m); 1.55(2H, m); 2.50-2.78(4H, m); 3.02(2H, m); 3.98(2H, s); 4.13(2H, m); 7.11(1H, s); 7.20(1H, s).

18	O	-C ₆ H ₁₃	-(CH ₂) ₃ -COOEt	CH ₂	CH ₃	(CDCl ₃)=0.88(3H, m); 1.10-1.43(3H, m + 6H, s + 4H, m); 1.60(2H, m); 2.16(2H, m); 2.39-2.77(4H, m); 2.64(2H, m); 2.87(2H, s); 4.02(2H, m); 4.14(2H, m); 7.09(1H, s); 7.15(1H, s).
19, (90)	O	-C ₆ H ₁₃	-(CH ₂) ₃ -COOH	CH ₃	CH ₃	(CDCl ₃)=0.88(3H, m); 1.10-1.44(6H, s + 6H, m); 1.58(2H, m); 2.62(4H, m); 2.88(2H, s); 4.04(2H, m); 7.11(1H, s); 7.16(1H, s).
20	O	-C ₆ H ₁₃	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -COOH	H	H	(CDCl ₃)=0.88(3H, m); 1.28(4H, m); 1.37(6H, s); 1.54(4H, m); 2.65(4H, m); 3.03(2H, m); 4.00(2H, s); 7.12(1H, s); 7.21 (1H, s).
21	O	-C ₆ H ₁₃	-(CH ₂) ₃ -C(CH ₃) ₂ -COOEt	H	H	(CDCl ₃)=0.87(3H, m); 1.06-1.43(3H, m + 6H, s + 6H, m); 1.43-1.88(6H, m); 2.65(4H, m); 3.02(2H, m); 3.94(2H, m); 4.12(2H, m); 7.08(1H, s); 7.20(1H, s).
22, (80)	O	-C ₆ H ₁₃	-(CH ₂) ₃ -C(CH ₃) ₂ -COOH	H	H	(CDCl ₃)=0.88(3H, m); 1.25(6H, s); 1.31(4H, m); 1.43-1.91(8H, m); 2.67(4H, m); 3.02(2H, m); 3.97(2H, m); 7.09(1H, s); 7.20(1H, s).
23	O	-C ₆ H ₁₃	-(CH ₂) ₄ -C(CH ₃) (Et)-COOEt	H	H	(CDCl ₃)=0.60-0.96(6H, m); 0.96-1.97(21H, m); 2.64(4H, m); 3.02(2H, m); 3.72-4.20(4H, m); 7.09(1H, s); 7.20(1H, s).

Tabla B

						
Ejemplo	Y	Q	S ¹¹	S ¹²	p.f. (°C)	¹ H RMN (300 MHz)
24	N OH	O	-(CH ₂) ₃ -COOH	-C ₆ H ₁₃	148	(DMSO-d ₆): 0.84 (3 H, m); 1.27 (6 H, m); 1.49 (2 H, m); 1.94 (2 H, m); 2.40 (2 H, m); 2.53 (2 H, m); 2.74 (2 H, m); 2.86 (2 H, m); 3.97 (2 H, m); 6.96 (1 H, s); 7.08 (1 H, s); 10.64 (1 H, s ancho); 12.11 (1 H, s ancho)
25	N OH	NH	-(CH ₂) ₃ -COOH		-	(DMSO-d ₆): 1.78 (2H, m); 2.27 (2 H, m); 2.70 (2 H, m); 2.73 (2 H, m); 3.06 (2 H, m); 3.74 (2 H, s); 3.79 (3 H, s); 4.86 (1 H, m ancho); 6.64 (1 H, s); 6.73 (1 H, s); 6.86 (1 H, m); 7.02 (2 H, m); 7.21 (1 H, m); 10.51 (1 H, s ancho); 12.07 (1 H, s ancho).

Ejemplo 30

5 Etapa a: Ácido 3-(3-yodo-4-metoxifenil)propiónico

Se calienta una mezcla de ácido 3-(4-metoxifenil)propiónico (18 g, 0.1 mol), ICI (30 g, 0.18 mol) y ácido acético (200 ml) a +90°C durante 4 horas.

Después de la concentración, el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% (200 ml) y después con hidróxido de sodio 1N. La fase acuosa, separada por sedimentación de las fases, se acidifica a pH 1 y a continuación se extrae con acetato de etilo.

Después de secar (Na_2SO_4), la evaporación de los disolventes da un polvo beige (27.5 g, 90%).

^1H RMN - CDCl_3 - δ (ppm): 2.63 (t, 2H); 2.85 (t, 2H); 3.84 (s, 3H); 6.74 (d, 1 H); 7.14 (dd, 1H); 7.62 (d, 1 H).

Etapa b: 5-yodo-6-metoxiindan-1-ona

Se precalienta ácido polifosfórico (160 g, 1.63 mol) a +80°C, y se añade luego ácido 3-(3-yodo-4-metoxifenil)propiónico (10 g, 32.6 mmol) en cuatro porciones. La masa de reacción se agita durante 40 minutos a +80°C. A continuación se añade una mezcla (600 g) de hielo + agua y la mezcla resultante se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con agua, con hidróxido de sodio 1 N y con salmuera, y luego se secan (Na_2SO_4). La trituración del residuo de evaporación (7.0 g) en una mezcla de Et_2O /pentano (30 ml/15 ml) dando un polvo marrón (3.6 g).

El protocolo se repite dos veces para cantidades de 5 g y 11.7 g de ácido 3-(3-yodo-4-metoxifenil)propiónico para dar, respectivamente, 1.2 g y 3.7 g del producto esperado.

Una segunda trituración del total (8.5 g) en una mezcla de éter/pentano (15 ml/4 ml) proporciona el producto esperado puro (7.7 g). Los licores madre correspondientes se concentran y se purifican por cromatografía. La trituración en éter da una segunda recolección (1.1 g).

p.f. = 140°C

^1H RMN - CDCl_3 - δ (ppm): 2.65-2.72 (m, 2H); 3.01-3.09 (m, 2H); 3.0 (s, 3H); 7.09 (s, 1H); 7.96 (s, 1 H).

Etapa c: 6-hidroxi-5-yodoindan-1-ona

Se añade AlCl_3 (10.66 g, 80.0 mmol) a una mezcla de 5-yodo-6-metoxi-indan-1-ona (7.68 g, 26.66 mol) en tolueno (130 ml).

Después de calentar durante 15 minutos a +80°C, el producto crudo se enfría y se vierte en agua enfriada con hielo. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca (6.36 g, rendimiento 87%).

p.f. = 260°C

^1H RMN - DMSO-d_6 - δ (ppm): 2.53-2.60 (m, 2H); 2.91-2.98 (m, 2H); 6.99 (s, 1H); 7.96 (s, 1 H); 10.65 (s, OH).

Etapa d: 4-(6-yodo-3-oxoindan-5-iloxi)butanoato de etilo

Una mezcla de 6-hidroxi-5-yodoindan-1-ona (6.36 g, 23.2 mmol), carbonato de cesio (15.12 g, 46.4 mmol) y 4-bromobutirato de etilo (9.05 g, 46.4 mmol) en acetona (60 ml) se calienta a reflujo durante 1 hora y 15 minutos. La masa de reacción se vierte en ácido clorhídrico 0.5N enfriado con hielo. Después de la extracción (EtOAc), lavado con agua y luego secado (Na_2SO_4), la cromatografía sobre sílice del residuo de evaporación da 5.28 g del producto esperado (59% de rendimiento).

^1H RMN - DMSO-d_6 - δ (ppm): 1.17 (t, 3H); 1.99 (m, 2H); 2.52 (t, 2H); 2.57-2.65 (m, 2H); 2.95-3.03 (m, 2H); 4.06 (q, 2H); 4.10 (t, 2H); 7.04 (s, 1H); 8.07 (s, 1H).

Etapa e: Ácido 4-[6-(ciclohexilmetil)-3-oxoindan-5-iloxi]butírico

Se añade una solución 0.5N de bromuro de (ciclohexilmetil)zinc (1.42 ml, 0.708 mmol) en THF a una mezcla de 4-(6-yodo-3-oxoindan-5-iloxi)butanoato de etilo (250 mg, 0.644 Mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio II (23 mg) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente.

La mezcla se agita bajo nitrógeno durante 1 hora a temperatura ambiente y después se vierte en agua helada. Después de la extracción con éter, lavado con agua y secado (Na_2SO_4), el residuo de evaporación (290 mg) se purifica por cromatografía sobre sílice (80/20 heptano/ EtOAc).

Se obtienen 138 mg del producto esperado (rendimiento: 60%).

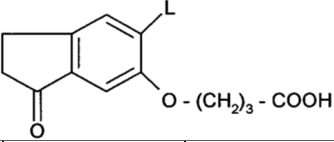
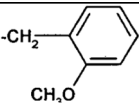
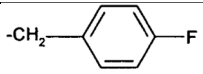
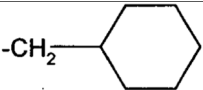
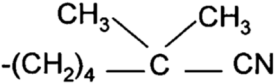
El producto anterior se recoge en metanol (2.5 ml) y se trata con hidróxido de sodio 1 N (0.77 ml) durante 3 horas y 30 minutos a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye con agua y después se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica a pH 1 por adición de ácido clorhídrico 1N, y después se extrae con éter etílico. Esta fase en éter se concentra y el residuo se dispersa luego en una mezcla 50/50 de heptano/éter diisopropílico (rendimiento: 71%).

p.f. = 130°C

¹H RMN - DMSO d⁶ - δ (ppm): 0.77-1.24 (5H, m); 1.37-1.73 (6H, m); 1.95 (2H, m); 2.40 (2H, m); 2.52 (2H, m); 2.58 (2H, m); 2.97 (2H, m); 4.01 (2H, m); 7.02 (1 H, s); 7.27 (1 H, s); 12.12 (1 H, s).

- 10 Los compuestos de la Tabla C a continuación se preparan a partir del producto obtenido de la etapa d) de la preparación del Ejemplo 30, o del producto obtenido de la etapa f) de la preparación del Ejemplo 66 ilustrada más adelante, siguiendo un procedimiento idéntico al del Ejemplo 30.

Tabla C

			
Ejemplo	L	p.f. (°C)	¹ H RMN (300 MHz)
26	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	-	(CDCl ₃): 1.98-2.31 (2H, m); 2.44-2.78 (4H, m); 2.80-3.18 (6H, m); 3.96-4.22 (2H, m); 6.87-7.75 (7H, m)
27	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃) ₂	84	(DMSO- d ₆): 0.91 (6H, d, J = 6.41 Hz); 1.34-1.47 (2H, m); 1.56 (1H, sept., J = 6.41 Hz); 1.96 (2H, m); 2.29-2.45 (2H, m); 2.54-2.69 (4H, m); 2.87-3.06 (2H, m); 4.02 (2H, m); 7.02 (1H, s); 7.33 (1H, s); 12.12 (1H, s).
28		130	(DMSO - d ₆): 1.92(2H,m); 2.23 (2H, m); 2.57 (2H, m); 2.92 (2H, m); 3.76 (3H, s); 3.92 (2H, s); 4.02 (2H, m); 6.61-7.40 (6H, m); 12.10 (1H, s)
29		130	(DMSO-d ₆): 1.92 (2H, m); 2.31 (2H, m); 2.58 (2H, m); 2.96 (2H, m); 3.86-4.08 (2H, s + 2H, m); 6.80-7.56 (6H, m); 12.11 (1H, s)
30		130	(DMSO-d ₆): 0.77-1.24 (5H, m); 1.37-1.73 (6H, m); 1.95 (2H, m); 2.40 (2H, m); 2.52 (2H, m); 2.58 (2H, m); 2.97 (2H, m); 4.01(2H, m); 7.02 (1H, s); 7.27 (1H, s); 12.12 (1H, s).
31		100	(DMSO-d ₆): 1.27 (6H, s); 1.35-1.68 (6H, m); 1.97 (2H, m); 2.41 (2H, m); 2.53-2.76 (4H, m); 2.97 (2H, m); 4.02 (2H, m); 7.03 (1H, s); 7.35 (1H, s); 12.13 (1H, s)
32	-(CH ₂) ₄ - CN	150	(DMSO-d ₆): 1.46-1.75 (4H, m); 1.97 (2H, m); 2.40 (2H, m); 2.51 (2H, m); 2.54-2.78 (4H, m); 2.98 (2H, m); 4.02 (2H, m); 7.04 (1H, s); 7.35 (1H, s); 12.12 (1H, s)
33	-CH ₂ -CH ₂ -C ≡ CEt	120	(DMSO-d ₆): 1.00 (3 H, m); 1.85 - 2.17 (4 H, m); 2.40 (4 H, m); 2.60 (2 H, m); 2.78 (2 H, m); 2.97 (2 H, m); 4.03 (2 H, m); 7.04 (1 H, s); 7.38 (1 H, s); 12.14 (1 H, s ancho).

34	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C} \equiv \text{C}-\text{CH}_3$	135	(DMSO-d ₆): 1.70 (3 H, s); 1.96 (2 H, m); 2.40 (4 H, m); 2.60 (2 H, m); 2.78 (2 H, m); 2.98 (2 H, m); 4.03 (2 H, m); 7.04 (1 H, s); 7.37 (1 H, s); 12.15 (1 H, ancho s).
----	---	-----	--

Ejemplo 37

Etapas a: 5-bromo-6-nitroindan-1-ona

- 5 Se enfría ácido nítrico fumante (166 ml) a -15°C, y a continuación se añade por partes 5-bromoindan-1-ona (25 g, 0.118 mol). Después de agitar durante 4 horas y 30 minutos entre -10°C y -15°C, la masa de reacción se vierte en agua enfriada con hielo (1600 ml).

El precipitado se filtra por succión, se lava con agua y se recoge en diclorometano para secar sobre Na₂SO₄. El residuo de evaporación (25.8 g) se purifica por cristalización en etanol (15.3 g, rendimiento: 51%).

p.f. = 130°C

- 10 ¹H RMN - CDCl₃ - δ (ppm): 2.75-2.82 (m, 2H); 3.18-3.25 (m, 2H); 7.89 (s, 1H); 8.10 (s, 1H).

Etapas b: 5-hex-1-inil-6-nitroindan-1-ona

- 15 Se añade 1-hexino (7.3 g, 89.5 mmol) a una mezcla, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, de 5-bromo-6-nitroindan-1-ona (15.3 g, 59.7 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio II (0.83 g, 1.19 mmol), CuI (1.14 g, 5.97 mmol) y trietilamina (14.8 ml) en THF (72 ml), a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción no exceda de 40°C. Después de agitar durante 1 hora entre 35 y 40°C, se añaden catalizador (0.83 g) y CuI (1.14 g) y la mezcla se agita durante 1 hora y 30 minutos más entre 35°C y 40°C.

La mezcla se vierte sobre éter, se filtra el material insoluble, el filtrado se concentra y el residuo de evaporación se purifica por cromatografía sobre alúmina (8.2 g, rendimiento: 53%).

- 20 ¹H RMN - CDCl₃ - δ (ppm): 0.93 (t, 3H); 1.39-1.70 (m, 4H); 2.44-2.52 (m, 2H); 2.72-2.80 (m, 2H); 3.13-3.21 (m, 2H); 7.64 (s, 1 H); 8.24 (s, 1 H).

Etapas c: 6-amino-5-hex-1-inilindan-1-ona

- 25 Una mezcla de 5-hex-1-inil-6-nitroindan-1-ona (8.2 g, 31.8 mmol), NH₄Cl (0.84 g) y Fe (8.88 g, 0.159 mol) en etanol (97 ml) y agua (32 ml) se calienta a reflujo durante 45 minutos. Después de concentrar a sequedad, el residuo se recoge en éter y el material insoluble se separa por filtración. El filtrado se lava con agua, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. La dispersión en heptano proporciona un sólido (6.2 g, rendimiento: 86%).

¹H RMN - CDCl₃ - δ (ppm): 0.95 (t, 3H); 1.41-1.68 (m, 4H); 2.50 (t, 2H); 2.59-2.67 (m, 2H); 2.92-3.00 (m, 2H); 4.25 (s ancho, 2H); 6.99 (s, 1 H); 7.33 (s, 1 H).

Etapas d: 2,2,2-trifluoro-N-(6-hex-1-inil-3-oxoindan-5-il)acetamida.

- 30 Se añade gota a gota anhídrido trifluoroacético (6.88 g, 32.7 mmol) a una mezcla de 6-amino-5-hex-1-inilindan-1-ona (6.2 g, 27.3 mmol) en ácido trifluoroacético (37 ml), se enfría a entre 0°C y 5°C. La masa de reacción se agita durante 1 hora y 30 minutos a entre 0 y 5°C, y después se vierte sobre agua enfriada con hielo. El precipitado se filtra por succión, se lava con agua y luego se disuelve en éter para secar (Na₂SO₄). La dispersión en heptano del residuo de evaporación da un sólido (6.74 g, rendimiento: 76%).

- 35 ¹H RMN - CDCl₃ - δ (ppm): 0.96 (t, 3H); 1.40-1.71 (m, 4H); 2.55 (t, 2H); 2.67-2.76 (m, 2H); 3.04-3.13 (m, 2H); 7.53 (s, 1H); 8.64 (s, 1H); 8.82 (s ancho, NH).

Etapas e: ácido (6-hex-1-inil-3-oxoindan-5-ilamino)acético

- 40 Una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-(6-hex-1-inil-3-oxoindan-5-il)acetamida (2.8 g, 8.66 mmol), bromoacetato de metilo (5.3 g, 34.64 mmol) se calienta a reflujo durante 3 horas K₂CO₃ (4.7 g, 34.64 mmol) y KI (1.44 g, 8.66 mmol) en acetona (84 ml). Después de concentrar a sequedad, el residuo se recoge en éter etílico y el material insoluble se filtra. El filtrado, una vez concentrado a sequedad, se purifica por cromatografía sobre sílice. Se obtiene un aceite de color marrón claro, que cristaliza a temperatura ambiente (2.5 g, rendimiento: 73%).

p.f. = 80°C

¹H RMN - CDCl₃- δ (ppm): 0.93 (t, 3H); 1.34-1.65 (m, 4H); 2.43 (t, 2H); 2.69-2.77 (m, 2H); 3.09-3.17 (m, 2H); 3.75 (s, 3H); 3.80 (d, 1H); 5.00 (d, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.87 (s, 1 H).

- 5 Una disolución del sólido anterior (2.5 g, 6.32 mmol) en metanol (92 ml) se trata durante una noche con una solución acuosa (46 ml) de NaOH (0.76 g, 18.96 mmol) a temperatura ambiente. El medio se concentra a sequedad y el residuo se recoge en agua.

Después de la acidificación a pH 4.4 (medidor de pH) con HCl diluido, el precipitado formado se separa por filtración y luego se disuelve en diclorometano. Esta fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y después se concentra a sequedad. El sólido obtenido se dispersa en éter diisopropílico (1.65 g, 92%).

- 10 ¹H RMN - DMSO d⁶ - δ (ppm): 0.91 (t, 3H); 1.37-1.64 (m, 4H); 2.51-2.60 (m, 4H); 2.85-2.95 (m, 2H); 3.92 (s, 2H); 5.66 (s ancho, NH); 6.54 (s, 1 H); 7.37 (s, 1 H).

Ejemplo 36

Ácido (6-hexil-3-oxoindan-5-ilamino)acético

- 15 Una solución en etanol (50 ml) del derivado del Ejemplo 48 (0.26 g, 0.91 mmol) se trata con H₂ (3 bar) en presencia de Pd al 10%/C (26 mg).

Después de filtrar el catalizador y evaporar el disolvente, el sólido obtenido se cristaliza en éter diisopropílico (0.15 g, rendimiento: 57%).

p.f. = 144°C

- 20 ¹H RMN - CDCl₃ - δ (ppm): 0.89 (t, 3H); 1.23-1.47 (m, 6H); 1.58-1.72 (m, 2H); 2.58 (t, 2H); 2.62-2.70 (m, 2H); 2.96-3.05 (m, 2H); 4.04 (s, 2H); 5.99 (s ancho, NH); 6.82 (s, 1 H); 7.18 (s, 1 H).

Ejemplo 39

Ácido [(6-hex-1-inil-3-oxoindan-5-il) metilamino]acético

- 25 Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla del derivado del Ejemplo 48 (1.37 g, 4.8 mmol), K₂CO₃ (2.61 g, 19.2 mmol) y CH₃I (10.9 g, 76.8 mmol) en acetona (45 ml). Se añade CH₃I (10.9 g) y la mezcla se agita durante una noche a 50°C. Se añade CH₃I (10.9 g) y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas adicionales 30 minutos. Se añaden CH₃I (10.9 g), K₂CO₃ (1.3 g) y DMF (10 ml), y la mezcla se agita durante 3 días más a temperatura ambiente. El medio de reacción se concentra a continuación hasta sequedad, el residuo se recoge en éter etílico y el material insoluble se separa por filtración. El filtrado se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía sobre sílice. Se obtiene un aceite marrón claro (0.94 g, rendimiento: 62%).

- 30 Una solución del aceite obtenido anteriormente (0.94 g, 3 mmol) en metanol (43 ml) se trata durante una noche con una solución acuosa (21 ml) de NaOH (0.36 g, 9 mmol). El medio se concentra a sequedad y el residuo se recoge en agua. Después de la acidificación a pH 4.4 (medidor de pH) con HCl diluido, el medio se extrae con éter. La fase etérea se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra.

- 35 El residuo de evaporación se dispersa en éter diisopropílico (0.5 g, 55%).

p.f. = 160°C

¹H RMN - CDCl₃- δ (ppm): 0.93 (3H, m); 1.32-1.71 (4H, m); 2.46 (2H, m); 2.69 (2H, m); 2.91 (3H, s); 3.03 (2H, m); 3.99 (2H, s); 7.37 (1 H, s); 7.49 (1 H, s).

Ejemplo 40

- 40 Ácido [(6-hexil-3-oxoindan-5-il) metilamino]acético

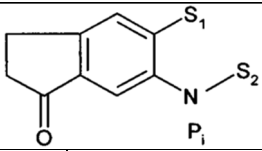
Una solución en etanol (50 ml) del derivado del Ejemplo 50 (0.27 g, 0.91 mmol) se trata con H₂ (3 bars) en presencia de Pd al 10%/C (27 mg). Después de filtrar el catalizador y evaporar el disolvente, el sólido obtenido se recoge varias veces en pentano en ebullición. La evaporación del pentano da el producto esperado en forma de un sólido amarillo claro (80 mg, rendimiento: 30%).

p.f. = 70°C.

^1H RMN - CDCl_3 - δ (ppm): 0.88 (3H, m); 1.31 (6H, m); 1.64 (2H, m); 2.54-2.87 (4H, m + 3H, s); 3.06 (2H, m); 3.70 (2H, s); 7.32 (1H, s); 7.53 (1H, s).

Los derivados de la Tabla D a continuación se preparan de acuerdo con los procedimientos para la preparación de los derivados de los Ejemplos 38, 39, 41 y 42:

Tabla D

					
Ejemplo	S ¹	P _i	S ²	p.f. (°C)	^1H RMN (300 MHz)
35	-C≡C - (CH ₂) ₃ - CH ₃	H	- (CH ₂) ₃ - - COOH	-	(CDCl ₃): 0.91 (3H, m); 1.32-1.67 (4H, m) 1.88 (2H, m); 2.21-2.50 (2H, m); 2.74 (2H, m); 3.14 (2H, m); 3.38 (1H, m); 4.19 (1H, m); 7.37-7.76 (2H.2s).
36	-C ₆ H ₁₃	H	- (CH ₂) ₃ - - COOH	110	(CDCl ₃): 0.88 (3H,m); 1.15-1.48 (6H, m); 1.61 (2H, m); 2.00 (2H, m); 2.33-2.58 (4H, m); 2.65 (2H, m); 2.99 (2H, m); 3.25 (2H, m); 5.42 (2H, s ancho); 6.90 (1H, s); 7.13 (1H, s)
37	-C≡C - C ₄ H ₉	H	- CH ₂ - - COOH	80	(CDCl ₃): 0.96 (3H, m); 1.33-1.75 (4H, m); 2.52 (2H, m); 2.67 (2H, m); 2.98 (2H, m); 4.04 (2H, s); 4.27 (2H, s ancho); 6.76 (1H, s); 7.37 (1H, s).
38	- C ₆ H ₁₃	H	- CH ₂ - - COOH	144	(CDCl ₃): 0.89 (3H, m); 1.11-1.51 (6H, m); 1.66 (2H, m); 2.43-2.79 (4H, m); 3.00 (2H, m); 4.04 (2H, s); 5.98 (2H, ancho s); 6.82 (1H, s); 7.18 (1H, s)
39	-C≡C - C ₄ H ₉	CH ₃	- CH ₂ - -COOH	160	(CDCl ₃): 0.93 (3H, m); 1.32-1.71 (4H, m); 2.46 (2H, m); 2.69 (2H, m); 2.91 (3H, s); 3.03 (2H, m); 3.99 (2H, s); 7.37 (1H, s); 7.49 (1H, s)
40	- C ₆ H ₁₃	CH ₃	- CH ₂ - -COOH	70	(CDCl ₃): 0.88 (3H, m); 1.31 (6H, m); 1.64 (2H, m); 2.54-2.87 (4H, m + 3H, s); 3.06 (2H, m); 3.70 (2H, s); 7.32 (1H, s); 7.53 (1H, s).
41	- C ₆ H ₁₃	CH ₃	- (CH ₂) ₃ - - COOH	-	(CDCl ₃): 0.88 (3H, m); 1.11-1.46 (6H, m); 1.61 (2H, m); 1.82 (2H, m); 2.39 (2H, m); 2.51-2.79 (3H, s + 4H, m); 2.92 (2H, m); 3.05 (2H, m); 7.30 (1H, s); 7.48 (1H, s).

Ejemplo 42

Etapas a: 1,1,1-trifluorometanosulfonato de 6-hexil-3-oxoindan-5-ilo

- 10 Una mezcla de 5-hexil-6-hidroxiindan-1-ona (4.5 g, 19.4 mmol) en piridina (10 ml) se enfría a 10°C, y el anhídrido trifluorometanosulfónico (6.01 g, 21.3 mmol) es añadido entonces lentamente. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el producto de reacción crudo se vierte en una mezcla de HCl al 32% (15 ml) y hielo. Después de extracción con éter, la fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se concentra. Se purifica el residuo de evaporación (7.08 g) por cromatografía instantánea (acetato de etilo/heptano 10/90). Se obtienen 6.57 g
- 15 del producto esperado (Rendimiento: 93%).

^1H RMN - CDCl_3 - δ (ppm): 0.88 (t, 3H); 1.23-1.45 (m, 6H); 1.57-1.72 (m, 2H); 2.71-2.80 (m, 4H); 3.10-3.18 (m, 2H); 7.43 (s, 1H); 7.59 (s, 1H).

Etapas b: 5-hexil-6-mercaptoindan-1-ona

- 20 Se enfría a 0°C una suspensión de NaH (60% en vaselina, 0.72 g, 18.0 mmol) en THF (28 ml) y se añade entonces una solución de triisopropilsilanotiol (3.42 g, 18.0 mmol) en THF (28 ml). Después de agitar durante 30 minutos a 0°C, se agrega tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1.6 g), seguido de la adición de una solución del triflato anterior (6.54 g, 18.0 mmol) en benceno (57 ml). La mezcla de reacción se calienta luego a reflujo durante 2 horas y 30 minutos. Se enfría, se vierte sobre hielo y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con agua y se seca (Na_2SO_4). El producto crudo (10.0 g) procedente de la evaporación se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice (acetato de etilo/heptano 5/95) para dar 5.17 g del producto sililo esperado (rendimiento: 71%).
- 25

^1H RMN - CDCl_3 - δ (ppm): 0.88 (t, 3H); 1.05 (d, 18H); 1.19-1.45 (m, 9H); 1.56-1.69 (m, 2H); 2.62-2.69 (m, 2H); 2.91-2.99 (m, 2H); 3.01-3.08 (m, 2H); 7.27 (s, 1H); 7.79 (s, 1H).

5 Una solución del derivado de sililo anterior (5.17 g, 12.8 mmol) en THF (25 ml) se enfría a 0°C y luego se agrega una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (18 ml, 18 mmol). Después de agitar durante 5 minutos a 0°C , el producto de reacción crudo se vierte en una mezcla de ácido clorhídrico al 11% e hielo y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con agua y luego se seca (Na_2SO_4). El residuo de evaporación (6.3 g) se dispersa en heptano y después se filtra por succión. Se obtienen 1.9 g del producto esperado (rendimiento: 60%).

p.f. = 100°C

10 ^1H RMN - CDCl_3 - δ (ppm): 0.89 (t, 3H); 1.26-1.46 (m, 6H); 1.56-1.69 (m, 2H); 2.62-2.74 (m, 4H); 3.02-3.08 (m, 2H); 3.39 (s, SH); 7.25 (s, 1 H); 7.64 (s, 1 H).

Etapla c: 4-(6-hexil-3-oxoindan-5-ilsulfanil)butirato de etilo

15 Una mezcla del tiol anterior (0.3 g, 1.2 mmol), Cs_2CO_3 (0.41 g, 1.26 mmol) y 4-bromobutirato de etilo (0.259 g, 1.33 mmol) en acetona (4 ml) se calienta a 55°C por 2 horas. El producto crudo de reacción se diluye con éter, se lava con agua y se seca (Na_2SO_4). El residuo de evaporación se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice (95/5 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 0.37 g del producto esperado (rendimiento: 85%).

^1H RMN - CDCl_3 - δ (ppm): 0.88 (m, 3H); 1.24 (t, 3H); 1.25-1.45 (m, 6H); 1.61 (m, 2H); 1.97 (m, 2H); 2.46 (t, 2H); 2.66 (m, 2H); 2.75 (m, 2H); 2.99 (t, 2H); 3.06 (m, 2H); 4.13 (q, 2H); 7.26 (s, 1 H); 7.60 (s, 1 H).

Etapla d: Ácido 4-(6-hexil-3-oxoindan-5-ilsulfanil)butírico

20 Se agita durante la noche a temperatura ambiente una mezcla del producto de la etapa c (50 mg, 0.137 mmol), KOH (12 mg, 0.214 mmol), agua (0.5 ml) y metanol (1 ml). El producto crudo de reacción se diluye con agua y a continuación se acidifica con HCl 1N. El precipitado se filtra por succión y se seca al vacío (P_2O_5). Se obtienen 35 mg del producto esperado (rendimiento: 76%).

^1H RMN - CDCl_3 - δ (ppm): 0.88 (3H, m); 1.19-1.47 (6H, m); 1.61 (2H, m); 1.98 (2H, m); 2.53 (2H, m); 2.68 (2H, m); 2.76 (2H, m); 2.91-3.15 (4H, m); 7.25 (1 H, s); 7.61 (1 H, s).

25 Ejemplo 43

Ácido 4-(6-hexil-3-oxoindan-5-sulfonil)butírico

30 Se enfría a 0°C una solución del producto del Ejemplo 51 (0.1 g, 0.276 mmol) en diclorometano (1 ml) y a continuación se añade ácido m-cloroperbenzoico (0.149 g, 70% de pureza, 0.60 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 0°C y después durante 2 horas y 30 minutos a temperatura ambiente. El material insoluble se separa por filtración. El filtrado se lava con solución acuosa de bicarbonato de sodio y luego con agua, y se seca (Na_2SO_4). Se obtienen 0.104 g (rendimiento: 95%) del producto sulfonilo en forma de un aceite.

^1H RMN - CDCl_3 - δ (ppm): 0.88 (m, 3H); 1.22 (t, 3H); 1.27-1.38 (m, 4H); 1.44 (m, 2H); 1.70 (m, 2H); 1.99 (m, 2H); 2.44 (t, 2H); 2.74 (m, 2H); 3.05 (m, 2H); 3.15-3.27 (m, 4H); 4.09 (q, 2H); 7.49 (s, 1 H); 8.39 (s, 1 H).

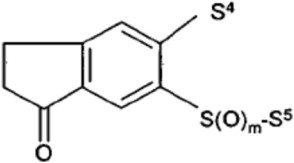
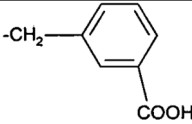
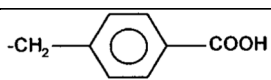
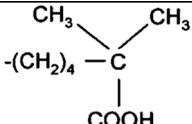
35 La sulfona anterior se trata durante 18 horas con una mezcla constituida por KOH (20 mg, 0.356 mmol), metanol (2 ml) y agua (1 ml). Después de la dilución con agua, el medio se extrae con éter etílico. La fase acuosa se acidifica a pH 1 y después se extrae con éter etílico. Después de secar (Na_2SO_4), el residuo de evaporación se somete a cromatografía sobre sílica (1/1 de heptano/acetato de etilo). El aceite obtenido (32 mg) se dispersa en pentano. El producto deseado se obtiene en forma de un sólido (21 mg, rendimiento: 24%).

p.f. = 100°C

40 ^1H RMN - $\text{DMSO}-d_6$ - δ (ppm): 0.86 (3H, m); 1.19-1.47 (6H, m); 1.52-1.80 (4H, m); 2.33 (2H, m); 2.69 (2H, m); 3.01 (2H, m); 3.17 (2H, m); 3.37 (2H, m); 7.75 (1 H, s); 8.03 (1 H, s); 12.18 (1 H, s ancho).

Los derivados de la Tabla E a continuación se preparan usando los mismos procedimientos que los empleados para la preparación del derivado del Ejemplo 42 partiendo del producto de la etapa c:

Tabla E

					
Ejemplo	m	S ⁴	S ⁵	p.f. (°C)	RMN
42	0	-C ₆ H ₁₃	-(CH ₂) ₃ -COOH	100	(CDCl ₃): 0.88 (3H, m); 1.19-1.47 (6H, m); 1.61 (2H, m); 1.98 (2H, m); 2.53 (2H, m); 2.68 (2H, m); 2.76 (2H, m); 2.91-3.15 (4H, m); 7.25 (1H, s); 7.61 (1H, s)
43	2	-C ₆ H ₁₃	-(CH ₂) ₃ -COOH	100	(DMSO-d ₆): 0.86 (3H, m); 1.19-1.47 (6H, m); 1.52-1.80 (4H, m); 2.33 (2H, m); 2.69 (2H, m); 3.01 (2H, m); 3.17 (2H, m); 3.37 (2H, m); 7.75 (1H, s); 8.03 (1H, s); 12.18 (1H, s ancho).
44	0	-C ₆ H ₁₃	-(CH ₂)-COOH	110	(DMSO-d ₆): 0.86 (3H, m); 1.18-1.44 (6H, m); 1.57 (2H, m); 2.69 (2H, m); 2.73 (2H, m) 3.01 (2H, m); 3.84 (2H, s); 7.41 (1H, s); 7.50 (1H, s); 12.80 (1H, s ancho).
45	0	-C ₆ H ₁₃		150	(DMSO-d ₆): 0.83 (3H, m); 1.15-1.37 (6H, m); 2.53-2.76 (2H, m); 2.58 (2H, m); 2.66 (2H, m); 3.00 (2H, m); 4.33 (2H, s); 7.32-7.46 (2H, m); 7.49-7.60 (2H, m); 7.77 (1H, m); 7.92 (1H, m); 12.95 (1H, s ancho).
46	0	-C ₆ H ₁₃		135	(DMSO-d ₆): 0.84 (3H, m) 1.11-1.36 (6H, m); 1.47 (2H, m); 2.58 (2H, m); 2.65 (2H, m); 3.00 (2H, m); 4.33 (2H, s); 7.33-7.48 (3H, m); 7.55 (1H, s); 7.84 (2H, m); 12.89 (1H, s ancho).
47	0	-C ₆ H ₁₃		70	(DMSO-d ₆): 0.86 (3H, m); 1.05 (6H, s); 1.16-1.66 (14H, m); 2.68 (2H, m); 2.70 (2H, m); 2.97 (4H, m); 7.39 (1H, s); 7.45 (1H, s); 12.03 (1H, s ancho).

Ejemplo 48

Etapas a: 3-hex-1-inil-4-metoxibenzaldehído

- 5 Una mezcla de 3-yodo-4-metoxibenzaldehído (5.2 g, 20 mmol), tetrakis-(trifenilfosfina)paladio (0.29 g), CuI (0.38 g, 2 mmol) y trietilamina (5 ml) en THF (25 ml), se enfría a +10°C, y luego se añade 1-hexino (3.5 ml, 30.5 mmol). El baño de enfriamiento se retira y la temperatura de la mezcla de reacción aumenta lentamente hasta +30°C antes de disminuir lentamente. 3 horas después del final de la adición, el producto crudo de reacción se concentra a sequedad y el residuo obtenido se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice (acetato de etilo/heptano 15/85). Se obtienen 4.1 g (rendimiento: 95%) del producto esperado.

¹H RMN - CDCl₃ - δ(ppm): 0.94 (t, 3H); 1.41-1.67 (m, 4H); 2.47 (t, 2H); 3.94 (s, 3H); 6.96 (d, 1 H); 7.77 (dd, 1 H); 7.89 (d, 1 H); 9.83 (s, 1 H).

Etapas b: Ácido 4-(3-hex-1-inil-4-metoxifenil)but-3-enoico

- 15 Se enfría a +5°C una mezcla del producto de la etapa a (6.6 g, 30.46 mmol), bromuro de carboxietiltriphenilfosfonio (15.2 g, 36.6 mmol), THF (30 ml) y DMSO (50 ml) y se añade NaH (60% en vaselina, 2.92 g, 73.0 mmol) a continuación en dos porciones. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, se enfría a +5°C y luego se hidroliza mediante la adición de 200 ml de agua. La fase acuosa se basicifica por adición de hidróxido de sodio 1 N, se extrae con éter, se acidifica a pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico al 35%, y después se extrae con éter. La fase etérea resultante se lava con agua, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. La cromatografía instantánea sobre sílice (acetato de etilo/heptano 50/50) del residuo obtenido proporciona el producto esperado (5.15 g, rendimiento: 62%).

p.f. = 102°C

^1H RMN - CDCl_3 - $\delta(\text{ppm})$: 0.94 (t, 3H); 1.41-1.67 (m, 4H); 2.46 (t, 2H); 3.26 (d, 2H); 3.86 (s, 3H); 6.14 (dt, 1 H); 6.40 (d, 1 H); 6.78 (d, 1 H); 7.22 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H).

Etapla c: 6-hexil-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona.

- 5 Una mezcla del producto de la etapa b (4.5 g, 16.52 mmol) y Pd al 10%/C (0.45 g) en etanol (120 ml) se trata con H_2 (3 bars). Después de la filtración en Hyflow, el filtrado se concentra a sequedad (4.58 g).

^1H RMN - CDCl_3 - $\delta(\text{ppm})$: 0.88 (t, 3H); 1.23-1.42 (m, 6H); 1.48-1.62 (m, 2H); 1.86-1.99 (m, 2H); 2.36 (t, 2H); 2.56 (t, 2H); 2.59 (t, 2H); 3.79 (s, 3H); 6.75 (d, 1 H); 6.94 (s, 1 H); 6.95 (d, 1 H).

- 10 El aceite anterior se recoge en ácido metanosulfónico (60 ml) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de hidrólisis con agua helada (120 ml), la fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se concentra (4.3 g).

^1H RMN - CDCl_3 - $\delta(\text{ppm})$: 0.87 (t, 3H); 1.21-1.39 (m, 6H); 1.49-1.62 (m, 2H); 2.04-2.15 (m, 2H); 2.56-2.64 (m, 4H); 2.86 (t, 2H); 3.84 (s, 3H); 6.99 (s, 1H); 7.44 (s, 1 H).

Etapla d: 6-hexil-7-hidroxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona

- 15 Se calienta a reflujo durante 30 minutos una mezcla del producto obtenido en la etapa c (4.3 g, 16.45 mmol) y AlCl_3 (5.48 g, 41.1 mmol) en tolueno (86 ml). La mezcla se enfría a +5°C y después se hidroliza con agua enfriada con hielo (200 ml). La fase acuosa, separada por sedimentación de las fases, se extrae dos veces con éter etílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan (Na_2SO_4) y luego se concentran. El residuo sólido obtenido (4.22 g) se recrystaliza en ciclohexano. Se obtienen 3.95 g del producto esperado.

- 20 p.f. = 125°C

^1H RMN - CDCl_3 - $\delta(\text{ppm})$: 0.86 (t, 3H); 1.22-1.44 (m, 6H); 1.56-1.69 (m, 2H); 2.04-2.15 (m, 2H); 2.63 (t, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.85 (t, 2H); 6.99 (s, 1H); 7.74 (s, 1H).

Etapla e: Ácido 4-(3-hexil-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)butírico.

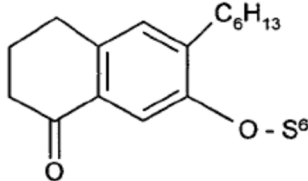
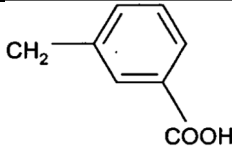
- 25 Una mezcla del producto de la etapa d (100 mg, 0.406 mmol), K_2CO_3 (120 mg, 0.88 mmol), KI (cat.) y 4-clorobutirato de metilo (140 mg, 1.02 mmol) en acetona (2 ml) se calienta a reflujo durante 8 horas. Después se añade hidróxido de sodio 1 N (2 ml) y la mezcla se calienta a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua, se acidifica a pH 1 y después se extrae con éter etílico. La fase orgánica se lava con agua y se concentra. La recrystalización en ciclohexano del residuo obtenido da el producto esperado (40 mg).

p.f. = 81°C

- 30 ^1H RMN - CDCl_3 - $\delta(\text{ppm})$: 0.87 (3H, m); 1.12-1.43 (6H, m); 1.53 (2H, m); 2.09 (2H, m); 2.37-2.68 (4H, m); 2.85 (2H, m); 3.23 (2H, m); 3.59 (2H, m); 4.03 (2H, m); 6.99 (1 H, s); 7.40 (1 H, s).

Los derivados de la Tabla F a continuación se preparan de acuerdo con el procedimiento de preparación del Ejemplo 48:

Tabla F

			
Ejemplo	S ⁶	p.f. (°C)	RMN (300 MHz)
48	-(CH ₂) ₃ -COOH	81	(CDCl ₃): 0.87 (3H, m); 1.12-1.43 (6H, m); 1.53 (2H, m); 2.09 (2H, m); 2.37-2.68 (4H, m); 2.85 (2H, m); 3.23 (2H, m); 3.59 (2H, m); 4.03 (2H, m); 6.99 (1 H, s); 7.40 (1H, s).
49	-CH ₂ -COOH	174	(CDCl ₃): 0.87 (3H, m); 1.14-1.45 (6H, m); 1.62 (2H, m); 2.09 (2H, m); 2.59 (2H, m); 2.68 (2H, m); 2.86 (2H, m); 4.67 (2H, s); 7.02 (1H, s); 7.33 (1H, s)
50		150	(DMSO-d ₆): 0.80 (3H, m); 1.08-1.44 (6H, m); 1.55 (2H, m); 1.99 (2H, m); 2.53 (2H, m); 2.62 (2H, m); 2.83 (2H, m); 5.21 (2H, s); 7.14 (1H, s); 7.41 (1H, s); 7.52 (1H, m); 7.68 (1H, m); 7.89 (1H, m); 8.06 (1H, m); 12.99 (1H, s ancho).

Ejemplo 52

Etapas a: N-(6-bromo-3-oxoindan-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida.

- 5 Una mezcla de 6-nitro-5-bromo-1-indanona (15.0 g, 58.6 mmol), hierro (16.36 g, 292.9 mmol) y NH₄Cl (1.56 g, 29.3 mmol) en etanol (90 ml) y agua (30 ml) se calienta a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se filtra mientras está caliente y el material insoluble se lava a fondo con etanol en ebullición. Después de concentrar a sequedad, el residuo se recoge en diclorometano, se lava con agua y se seca (Na₂SO₄). El producto esperado se obtiene después de la concentración (9.3 g, rendimiento: 70%).

10 p.f. = 220°C

¹H RMN - DMSO d₆ - δ(ppm): 2.54 (m, 2H); 2.92 (m, 2H); 5.49 (s, NH₂); 6.98 (s, 1H); 7.62(s, 1 H).

Una solución de la amina anterior (9.3 g, 41.1 mmol) en ácido trifluoroacético (62 ml) se enfría a -5°C y después se agrega gota a gota anhídrido trifluoroacético (10.35 g, 49.3 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora y 30 minutos a entre -5 y 0°C y luego durante 1 hora a temperatura ambiente, y después se vierte en agua helada (800 ml).

- 15 El precipitado se filtra por succión, se lava con agua y se recoge en diclorometano para secar (Na₂SO₄). Después de la concentración, se obtienen 9 g (rendimiento: 68%) del producto esperado.

¹H RMN - CDCl₃ - δ(ppm): 2.74 (m, 2H); 3.14 (m, 2H); 7.79 (s, 1 H); 8.57 (s, 1 H).

Etapas b: Ácido 4-[6-(4-fluorobencil)-3-oxoindan-5-ilamino]butírico

- 20 Se añade gota a gota cloruro de 4-fluorobencilzinc, en forma de una solución 0.5 M en THF (7.5 ml, 3.75 mmol) a una mezcla del producto de la etapa a (0.365 g, 1.13 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio II (40 mg) en DMF (5 ml). Después de agitar durante 15 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua enfriada con hielo (100 ml). El precipitado se filtra por succión, se lava con agua y luego se recoge en cloruro de metileno. El material insoluble se separa por filtración. El filtrado se seca (Na₂SO₄) y después se concentra. La cromatografía instantánea sobre sílice (heptano/acetato de etilo 2/1) proporciona el producto de acoplamiento esperado (0.35 g, rendimiento: 88%).

25

¹H RMN - CDCl₃ - δ(ppm): 2.73 (m, 2H); 3.14 (m, 2H); 4.02 (s, 2H); 6.98-7.15 (m, 4H); 7.40 (s, 1 H); 7.64 (s ancho, NH), 8.07 (s, 1 H).

El producto de acoplamiento anterior (0.35 g, 1.0 mmol) se trata con una mezcla de 4-bromobutirato de etilo (0.39 g,

2.0 mmol), K_2CO_3 (4.0 mmol, 0.54 g) y KI (0.16 g, 1 mmol) en acetona (9.6 ml) durante 5 horas a reflujo.

Se añaden 4-bromobutirato de etilo (0.39 g) y KI (0.16 g), y la masa de reacción se agita durante 4 horas más a reflujo y después se concentra a sequedad. El residuo obtenido se recoge en éter etílico y el material insoluble se separa por filtración. El filtrado concentrado se purifica por cromatografía sobre sílice (2/1 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 0.17 g del producto esperado (rendimiento: 36%).

1H RMN - $CDCl_3$ - δ (ppm): 1.22 (t, 3H); 1.92 (m, 2H); 2.31 (m, 2H); 2.72 (m, 2H); 2.92 (m, 1 H); 3.09 (m, 2H); 3.86 (d, 1 H); 3.96 (d, 1 H); 4.09 (q, 2H); 4.23 (m, 1 H); 6.97-7.13 (m, 4H); 7.18 (s, 1H); 7.55 (s, 1H).

El éster así obtenido (0.17 g, 0.365 mmol) se trata a continuación con una mezcla de NaOH (44 mg, 0.11 mol) en metanol (7.3 ml) y agua (3.6 ml) durante 18 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporan y el residuo se recoge en agua. Después de acidificar a pH 3.8 (medidor de pH) con ácido clorhídrico 1 N, extracción con éter etílico y secado (Na_2SO_4), el residuo de evaporación obtenido (110 mg) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice (95/5 diclorometano/metanol). Se obtiene un sólido amarillo (90 mg, 72%).

p.f. = 144-145°C

1H RMN - $CDCl_3$ - δ (ppm): 1.84 (m, 2H); 2.29 (t, 2H); 2.62-2.69 (m, 2H); 2.96-3.02 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.86 (s, 2H); 5.08 (s ancho, NH and CO_2H); 6.90-7.03 (m, 3H); 7.05-7.15 (m, 3H).

Ejemplo 54

Ácido 4-[6-(4-fluorofenil)-3-oxoindan-5-ilamino]butírico

Una mezcla del producto obtenido en la etapa a del Ejemplo 63 (0.5 g, 1.55 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (46 mg), Na_2CO_3 (0.33 g, 3.11 mmol), agua (1.2 ml), tolueno (6.8 ml) y ácido p-fluorofenilborónico (0.24 g, 1.72 mmol) se calienta a reflujo durante 3 horas. Se añaden catalizador (46 mg), Na_2CO_3 (66 mg) y ácido p-fluorofenilborónico (48 mg) y la masa de reacción se agita durante una hora más a reflujo. Después de la adición de éter etílico, la fase orgánica se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se concentra. La cromatografía instantánea (1/1 de heptano/acetato de etilo) da un sólido vítreo (0.59 g), que se dispersa en una mezcla 2/1 de heptano/acetato de etilo para dar 0.37 g (rendimiento: 71%) del producto de acoplamiento deseado.

1H RMN - $CDCl_3$ - δ (ppm): 2.73-2.80 (m, 2H); 3.13-3.20 (m, 2H); 7.22-7.27 (m, 2H); 7.31-7.38 (m, 2H); 7.42 (s, 1 H); 7.84 (s ancho, NH); 8.53 (s, 1 H).

El producto de acoplamiento anterior (0.37 g, 1.1 mmol) se trata con una mezcla de 4-bromobutirato de etilo (0.43 g, 2.2 mmol), K_2CO_3 (0.6 g, 4.4 mmol) y KI (0.18 g, 1.1 mmol) en acetona (10.6 ml) durante 5 horas a reflujo. Se añaden el bromoéster (0.43 g) y KI (0.18 g), y la masa de reacción se agita durante 4 horas más a reflujo, seguido de concentración a sequedad. El residuo obtenido se recoge en éter etílico y el material insoluble se separa por filtración. El filtrado concentrado se purifica por cromatografía sobre sílice (3/1 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 0.28 g del producto esperado (56%).

1H RMN - $CDCl_3$ - δ (ppm): 1.19 (t, 3H); 1.63-1.79 (m, 2H); 2.06-2.31 (m, 2H); 2.56 (m, 1H); 2.74-2.83 (m, 2H); 3.18-3.25 (m, 2H); 3.80 (m, 1H); 4.04 (q, 2H); 7.09-7.18 (m, 2H); 7.25-7.31 (m, 2H); 7.52 (s, 1 H); 7.59 (s, 1 H).

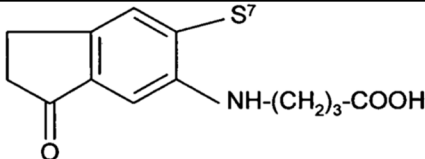
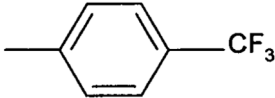
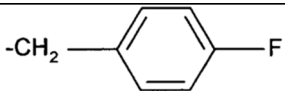
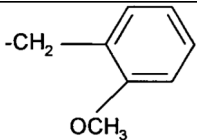
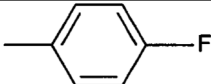
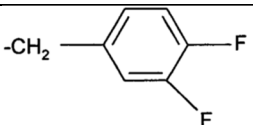
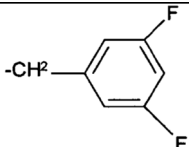
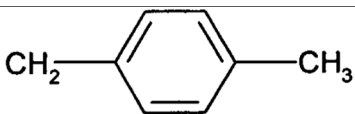
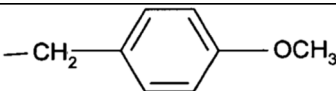
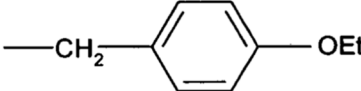
El éster así obtenido (0.28 g, 0.62 mmol) se trata luego con una mezcla de hidróxido de sodio (74 mg, 1.85 mmol) en metanol (12.4 ml) y agua (6.2 ml) durante 18 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporan y el residuo se recoge en agua. Después de la acidificación a pH 4.2 con ácido clorhídrico 1N, extracción con éter etílico y secado (Na_2SO_4), el residuo de evaporación obtenido (180 mg) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice (95/5 diclorometano/metanol). Se obtiene un sólido amarillo (150 mg, 75%).

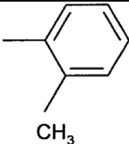
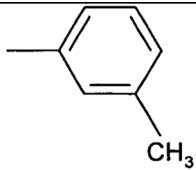
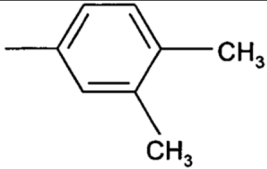
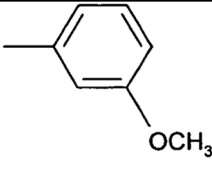
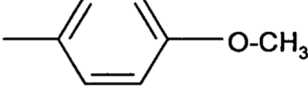
p.f. = 148-150°C

1H RMN - $CDCl_3$ - δ (ppm): 1.89 (m, 2H); 2.40 (t, 2H); 2.65-2.72 (m, 2H); 3.00-3.06 (m, 2H); 3.18 (t, 2H); 6.96 (s, 1H); 7.10-7.18 (m, 3H); 7.31-7.39 (m, 2H).

Los derivados de la Tabla G a continuación se preparan siguiendo los procedimientos para la preparación de los derivados del Ejemplo 52 y del Ejemplo 54:

Tabla G

			
Ejemplo	S ⁷	p.f. (°C)	¹ H RMN (300 MHz)
51		149-151	(CDCl ₃): 1.72-2.04 (2H, m); 2.27-2.57 (2H, m); 2.57-2.82 (2H, m); 2.90-3.10 (2H, m); 3.10-3.36 (2H, m); 4.49-6.48 (2H, s ancho); 6.99 (1H, s); 7.14 (1H, s); 7.35-7.61 (2H, m); 7.61-7.86 (2H, m).
52		144-145	(CDCl ₃): 1.84 (m, 2H); 2.29 (t, 2H); 2.62-2.69 (m, 2H); 2.96-3.02 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.86 (s, 2H); 5.08 (s ancho, NH y CO ₂ H); 6.90-7.03 (m, 3H); 7.05-7.15 (m, 3H).
53		165-167	(CDCl ₃): 1.74-1.99 (2H, m); 2.21-2.40 (2H, m); 2.51-2.73 (2H, m); 2.88-3.07 (2H, m); 3.09-3.24 (2H, m); 3.73-3.87 (2H, m); 3.88 (3H, s); 6.80-6.94 (3H, m); 6.96-7.06 (1H, m); 7.11-7.23 (2H, m).
54		148-150	(CDCl ₃): 1.89 (m, 2H); 2.40 (t, 2H); 2.65-2.72 (m, 2H); 3.00-3.06 (m, 2H); 3.18 (t, 2H); 6.96 (s, 1H); 7.10-7.18 (m, 3H); 7.31-7.39 (m, 2H).
55		132	(DMSO-d ₆): 1.76 (2H, m); 2.21 (2H, m); 2.48 (2 H, m); 2.89 (2 H, m); 3.08 (2 H, m); 3.92 (2 H, s); 5.27 (1 H, ancho m); 6.66 (1 H, s); 7.08 (2 H, m); 7.32 (2 H, m); 12.06 (1 H, ancho s).
56		168	(DMSO-d ₆): 1.75 (2 H, m); 2.22 (2H, m); 2.52 (2 H, m); 2.90 (2H, m); 3.08 (2 H, m); 3.96 (2 H, s); 5.26 (1 H, ancho m); 6.67 (1 H, s); 6.82-7.24 (4 H, m); 12.02 (1 H, s ancho).
57		158	(DMSO-d ₆): 1.99 (2H, m); 2.41 (2H, m); 2.49 (3 H, s); 2.84 (2 H, m); 3.18 (2 H, m); 3.31 (2 H, m); 4.05 (2 H, s); 7.09 (1 H, s); 7.15-7.38 (4 H, m); 7.43 (1 H, s) NB: 2 H, intercambiable, s muy ancho de 3.0 a 5.0.
58		160	(DMSO-d ₆): 1.76 (2 H, m); 2.24 (2 H, m); 2.51 (2 H, m); 2.86 (2 H, m); 3.07 (2 H, m); 3.71 (3 H, s); 3.83 (2 H, s); 5.11 (1 H, ancho m); 6.65 (1 H, s); 6.86 (2 H, m); 6.99 (1 H, s); 7.15 (2 H, m); 12.08 (1 H, muy s ancho).
59		146	(DMSO-d ₆): 1.29 (3 H, m); 1.76 (2 H, m); 2.24 (2 H, m); 2.51 (2 H, m); 2.86 (2 H, m); 3.07 (2 H, m); 3.83 (2 H, s); 3.97 (2 H, m); 5.11 (1 H, ancho m); 6.65 (1 H, s); 6.84 (2 H, m); 6.99 (1 H, s); 7.12 (2 H, m); 12.09 (1 H, muy s ancho).

60		158	(DMSO-d6): 0.93-1.71 (8 H, m); 1.80 (2H, m); 1.99 (1 H, m); 2.31 (3 H, m); 2.44 (2 H, m); 2.69 (1 H, m); 2.92 (2 H, m); 3.10 (2 H, m); 4.93 (1 H, ancho m); 6.61 (1 H, s); 7.21 (1 H, s); 12.04 (1 H, s ancho).
61		-	(DMSO-d6): 1.65 (2 H, m); 2.05 (3 H, s); 2.18 (2 H, m); 2.59 (2 H, m); 2.95 (2 H, m); 3.07 (2 H, m); 4.21 (1 H, ancho m); 6.78 (1 H, s); 7.06 (1 H, s); 7.11 (1 H, m); 7.21-7.45 (3 H, m); 12.05 (1 H, muy s ancho).
62		-	(DMSO-d6): 1.70 (2 H, m); 2.23 (2 H, m); 2.36 (3 H, s); 2.60 (2 H, m); 2.95 (2 H, m); 3.07 (2 H, m); 4.66 (1 H, ancho m); 6.77 (1 H, s); 7.15 (1 H, s); 7.16-7.27 (3 H, m); 7.37 (1 H, m); 12.07 (1 H, muy s ancho).
63		-	(DMSO-d6): 1.70 (2 H, m); 2.24 (2 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.58 (2 H, m); 2.93 (2 H, m); 3.09 (2 H, m); 4.64 (1 H, ancho m); 6.75 (1 H, s); 7.13 (1 H, s); 7.14-7.33 (3 H, m); 12.05 (1 H, muy s ancho).
64		-	(DMSO-d6): 1.71 (2 H, m); 2.24 (2 H, m); 2.58 (2 H, m); 2.95 (2 H, m); 3.07 (2 H, m); 3.79 (3 H, s); 4.75 (1 H, ancho m); 6.77 (1 H, s); 6.98 (1 H, m); 7.18 (1 H, s); 7.40 (1 H, m); 7.47-7.73 (2 H, m); 12.05 (1 H, muy s ancho).
65		-	(DMSO-d6): 1.71 (2 H, m); 2.23 (2 H, m); 2.58 (2 H, m); 2.95 (2 H, m); 3.06 (2 H, m); 3.80 (3 H, s); 4.67 (1 H, ancho m); 6.75 (1 H, s); 7.05 (2 H, m); 7.13 (1 H, s); 7.35 (2 H, m); 12.08 (1 H, muy s ancho).

Ejemplo 66

Etapas a: 3-(3-bromo-4-metoxifenil)propanoato de etilo

- 5 Se añaden gota a gota 87.5 g de bromo a 25°C durante 3 horas a una solución de 3-(4-metoxifenil)propanoato de etilo (113.9 g, 0.545 mol) en 900 ml de cloroformo. La mezcla se vierte en agua y la fase orgánica se separa por sedimentación de las fases y se lava con solución de hidrosulfato de sodio al 10%. Después de secar y evaporar los disolventes, se recoge un aceite amarillo (154 g, 98%).

¹H RMN -CHCl₃ - δ(ppm): 1.22 (3H, m); 2.56 (2H, m); 2.85 (2H, m); 3.85 (3H, s); 4.11 (2H, m); 6.81 (1 H, m); 7.09 (1H, m); 7.38 (1 H, m).

- 10 Etapas b: Ácido 3-(3-bromo-4-metoxifenil)propanoico.

Se mezclan 154 g (0.535 mol) de 3-(3-bromo-4-metoxifenil)propanoato de etilo con 45 g (0.8 mol) de hidróxido de potasio, 600 ml de metanol y 300 ml de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, y luego se evapora el metanol. La solución obtenida se lava con éter; la fase acuosa se acidifica y se extrae con éter. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), y los disolventes se evaporan: sólido blanco (132.7 g, 96%).

- 15 ¹H RMN -CHCl₃ - δ (ppm): 2.64 (2H, m); 2.87 (2H, m); 3.86 (3H, s); 6.82 (1 H, m); 7.10 (1H, m); 7.39 (1H, m); 11.17 (1H, s muy ancho).

Etapas c: Cloruro de 3-(3-bromo-4-metoxifenil)propanoilo

Se añade una solución de 102.4 g (0.86 mol) de cloruro de tionilo a una solución de 51.8 g (0.2 mol) de ácido 3-(3-bromo-4-metoxifenil)propanoico en 700 ml de cloroformo. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas y después se evapora el disolvente. Se obtienen 53 g.

^1H RMN - CHCl_3 - δ (ppm): 2.92 (2H, m); 3.16 (2H, m); 3.87 (3H, s); 6.83 (1 H, m); 7.10 (1 H, m); 7.37 (1 H, m).

5 Etapa d: 5-bromo-6-metoxiindan-1-ona

Se disuelven 48 g (0.18 mol) de cloruro de 3-(3-bromo-4-metoxifenil)propanoilo en 500 ml de diclorometano. Se añaden 72 g (0.54 mol) de cloruro de aluminio en pequeñas cantidades. El medio de reacción se agita durante 2 horas y después se vierte en agua y las fases se separan por sedimentación. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y el disolvente se evapora: (39.8 g). El producto se tritura en etanol, se filtra y se seca (25 g, 63%)

10 ^1H RMN - CHCl_3 - δ (ppm): 2.69 (2H, m); 3.05 (2H, m); 3.91 (3H, s); 7.17 (1H, s); 7.68 (1 H, s).

Etapa e: 5-bromo-6-hidroxiindan-1-ona

Se añaden en porciones 46.7 g (0.35 mol) de cloruro de aluminio a una solución de 28.3 g (0.117 mol) de 5-bromo-6-metoxiindan-1-ona en 500 ml de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 minutos y después se vierte en agua y las fases se separan por sedimentación (producto escasamente soluble).

15 El sólido en suspensión se separa por filtración y los disolventes se evaporan. El residuo sólido se purifica por cromatografía instantánea (98/2 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), y se obtienen 22 g de sólido (83%); p.f. = 210°C.

^1H RMN - CHCl_3 - δ (ppm): 2.69 (2H, m); 3.06 (2H, m); 5.73 (1 H, s); 7.33 (1 H, s); 7.63 (1 H, s).

Etapa f: 4-(6-bromo-3-oxoindan-5-iloxi)butirato de etilo

20 Una mezcla de 4.2 g (0.0185 mol) de 5-bromo-6-hidroxiindan-1-ona, 150 ml de acetona y 9 g (0.0276 mol) de carbonato de cesio se calienta durante 30 minutos a 56°C. Se añaden gota a gota 5.4 g (0.227 mol) de 4-bromobutirato de etilo y después la mezcla se calienta a reflujo durante 7 horas.

La mezcla resultante se vierte en una solución de ácido clorhídrico 1N y se extrae con éter. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y los disolventes se evaporan. El residuo se tritura en hexano: sólido, p.f. = 95°C (5 g, 79%).

25 ^1H RMN - CHCl_3 - δ (ppm): 1.25 (3H, m); 2.17 (2H, m); 2.57 (2H, m); 2.70 (2H, m); 4.09 (2H, m); 4.14 (2H, m); 7.16 (1H, s); 7.69 (1 H, s).

Etapa q: 4-[3-oxo-6-(4-trifluorometilfenil)indan-5-iloxi]butirato de etilo

30 Una mezcla de 1.2 g (3.5 mmol) de 4-(6-bromo-3-oxoindan-5-iloxi)butirato de etilo, 25 ml de tolueno, 3.9 ml de solución de bicarbonato de sodio (a 2 mol por litro), 5 ml de etanol, 0.8 g (42 mmol) de ácido 4-(trifluorometil) fenilborónico y 77 mg (0.007 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla se vierte en una mezcla de 30 ml de agua, 8 ml de amoníaco acuoso y 10 ml de solución de carbonato de sodio (2 mol por litro). La mezcla resultante se extrae con éter y, después de secar y evaporar, se recogen 1.4 g de producto purificado por cromatografía instantánea (98/2 diclorometano/metanol) (1.22 g, 84%).

^1H RMN - CHCl_3 - δ (ppm): 1.23 (3H, m); 2.04 (2H, m); 2.36 (2H, m); 2.74 (2H, m); 3.11 (2H, m); 4.04 (2H, m); 4.10 (2H, m); 7.28 (1 H, s); 7.39 (1 H, s); 7.56-7.85 (4H, m).

35 Etapa h: Ácido 4-[3-oxo-6-(4-trifluorometilfenil)indan-5-iloxi]butírico

40 Se mezclan 1.2 g (3 mmol) de 4-[3-oxo-6-(4-trifluorometilfenil)indan-5-iloxi]butirato de etilo con 250 mg (45 mmol) de hidróxido de potasio, 40 ml de metanol y 10 ml de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas y después se evapora el metanol. La solución obtenida se lava con éter; la fase acuosa se acidifica y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y los disolventes se evaporan: sólido amarillo (0.95 g). La purificación del compuesto mediante cromatografía instantánea (98/2 diclorometano/metanol) [lacuna] (0.56 g, 50%).

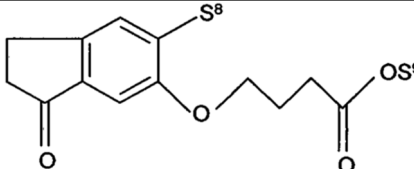
^1H RMN - CHCl_3 - δ (ppm): 2.05 (2H, m); 2.42 (2H, m); 2.75 (2H, m); 3.11 (2H, m); 4.06 (2H, m); 7.28 (1 H, s); 7.39 (1H, s); 7.55-7.77 (4H, m)

N.B.: no se observó el H ácido.

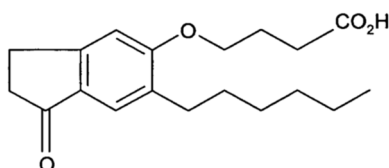
Ejemplos 67 a 69

Los Ejemplos adicionales 67 a 69, preparados a partir del compuesto obtenido como un intermedio en la etapa f) del Ejemplo 66, se recogen en la Tabla H a continuación.

Tabla H

			
Ejemplo	S ⁸	S ⁹	¹ H RMN (300 MHz)
67	4-fluorofenil	H	(DMSO-d ₆): 1.76-2.04 (2H, m); 2.21-2.35 (2H, m); 2.59-2.73 (2H, m); 2.94-3.12 (2H, m); 3.95-4.16 (2H, m); 7.15-7.33(3H, m); 7.45-7.64 (3H, m); 12.13 (1H, s ancho).
68	4-trifluorometilfenil	C ₂ H ₅	(CDCl ₃): 0.99-1.23 (3H, m); 1.80-2.02 (2H, m); 2.13-2.32 (2H, m); 2.50-2.71 (2H, m); 2.86-3.09 (2H, m); 3.78-4.11 (4H, m); 7.07-7.21 (2H, m); 7.42-7.68 (4 H, m).
69	3,4-diclorofenil	H	(CDCl ₃): 1.95-2.17 (2H, m); 2.37-2.58 (2H, m); 2.67-2.86 (2H, m); 3.05-3.22 (2H, m); 3.95-4.18 (2H, m); 7.27-7.30 (1H, m); 7.32-7.40 (2H, m); 7.45-7.52 (1H, m); 7.60-7.64 (1H, m).

5

Ejemplo 70 (no de acuerdo con la invención)**Etapas a:**

- 10 Se enfría a 0°C una suspensión de 6-hidroxi-5-metoxi-1-indanona (1.5 g, 8.42 mmol) en piridina (4 ml), seguido de la adición de anhídrido trifluorometanosulfónico (1.6 ml, 9.51 mmol, 1.1 eq). La mezcla se agita durante 1 hora y después se vierte en ácido clorhídrico 2N enfriado con hielo. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan y se concentran.

La cromatografía instantánea (EtOAc al 30%/heptano) proporciona el producto esperado (1.34 g, rendimiento: 51%) como un polvo beige.

- 15 ¹H RMN - CDCl₃ - 8 (ppm): 2.63-2.79 (2H, m); 3.04-3.22 (2H, m); 4.00 (3H, s); 7.06 (1 H, s); 7.58 (1 H, s).

Etapas b:

Se añade rápidamente bromuro de hexilzinc, en forma de una solución 0.5N en tetrahidrofurano (14 ml, 7 mmol, 1.63 eq), a una mezcla, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, del producto obtenido de la etapa a (1.34 g, 4.32 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio II (110 mg) en DMF seco (20 ml).

- 20 La reacción es ligeramente exotérmica y la temperatura de la mezcla de reacción se eleva a 37°C. Después de agitar durante 35 minutos, la mezcla se vierte en agua enfriada con hielo (100 ml) que comprende ácido clorhídrico 1N (10 ml) y éter.

El material insoluble se separa por filtración y la fase acuosa se extrae dos veces más con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan y se concentran.

- 25 La cromatografía instantánea (EtOAc al 20%/heptano) proporciona el producto esperado (0.2 g, rendimiento: 19%) en forma de un polvo beige.

^1H RMN - CDCl_3 - δ (ppm): 0.76-0.98 (3 H, m); 1.15-1.41 (4H, m); 1.45-1.71 (4H, m); 2.49-2.74 (4H, m); 2.98-3.17 (2H, m); 3.89 (3H, s); 6.83 (1 H, s); 7.52 (1 H, s).

Etapa c:

- 5 Se calienta una mezcla en tolueno (5 ml) del producto obtenido de la etapa b (0.2 g, 0.81 mmol) y AlCl_3 (0.27 g, 2.0 mmol, 2.5 eq) en un baño a 100°C durante 2 horas. La mezcla se vierte en agua helada que comprende ácido clorhídrico concentrado y éter dietílico. La fase acuosa se extrae dos veces más con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan y se concentran. Se obtiene un polvo beige (0.14 g).

^1H RMN - CDCl_3 - δ (ppm): 0.76-0.96 (3H, m); 1.16-1.45 (4H, m); 1.48-1.71 (4H, m); 2.54-2.72 (4H, m); 2.96-3.13 (2H, m); 6.74-6.89 (1H, s ancho); 6.82 (1H, s); 7.55 (1 H, s).

- 10 Etapa d: Ácido 4-(6-hexil-1-oxoindan-5-iloxi)butírico

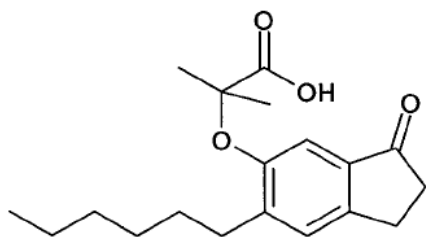
Una mezcla del producto obtenido de la etapa c (0.14 g, 0.60 mmol), 4-bromobutirato de etilo (0.18 g, 0.92 mmol, 1.5 eq) y carbonato de cesio (0.30 g, 0.92 mmol, 1.5 eq) en acetona (2 ml) se calienta a reflujo durante 7 horas. La mezcla se vierte a continuación en agua y éter dietílico. La fase acuosa se extrae dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan y se concentran.

- 15 La cromatografía instantánea (EtOAc al 30%/heptano) proporciona el producto en forma de un aceite marrón (50 mg, rendimiento: 24%).

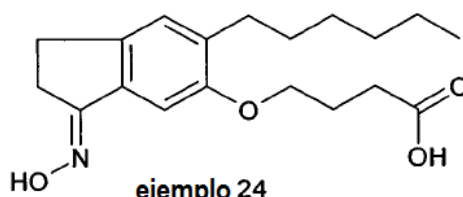
- 20 Este producto se recoge en metanol (2 ml) y se trata con hidróxido de sodio 1 N (0.4 ml) durante una hora. La mezcla se vierte en ácido clorhídrico 1 N enfriado con hielo y éter dietílico. La fase acuosa se extrae dos veces más con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y se secan. El residuo de evaporación se recristaliza en ciclohexano. El producto esperado se obtiene en forma de cristales brillantes incoloros (16.7 mg). p.f. = 122°C .

^1H RMN - CDCl_3 - δ (ppm): 0.76-0.97 (3H, m); 1.11-1.92 (8H, m); 2.06-2.29 (2H, m); 2.48-2.73 (6H, m); 2.92-3.12 (2H, m); 3.96-4.24 (2H, m); 6.81 (1 H, s); 7.52 (1 H, s).

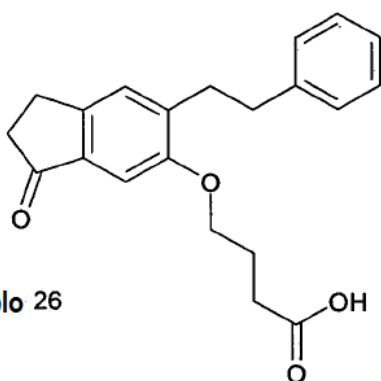
Entre los compuestos que son especialmente preferidos están:



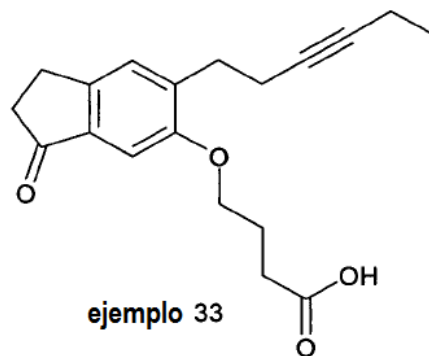
ejemplo 8



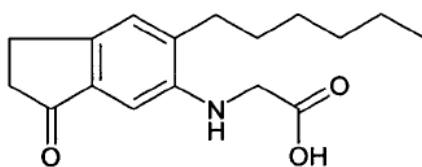
ejemplo 24



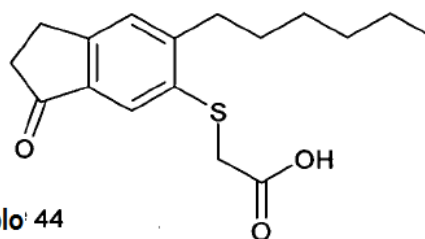
ejemplo 26



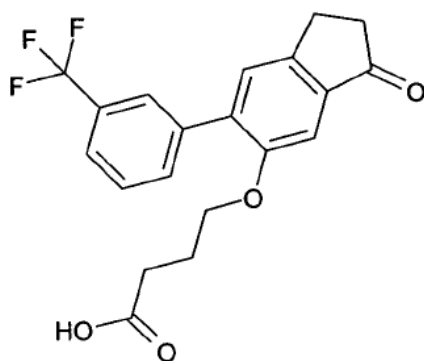
ejemplo 33



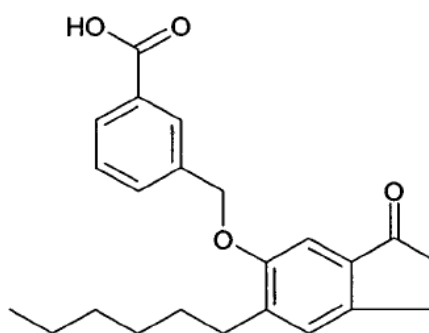
ejemplo 38



ejemplo 44



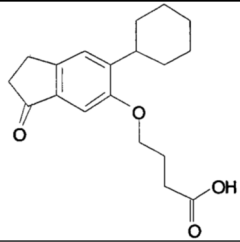
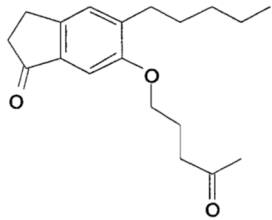
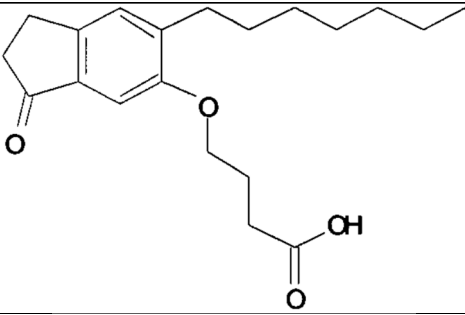
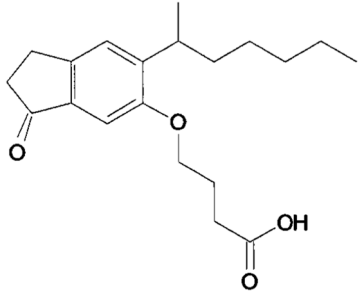
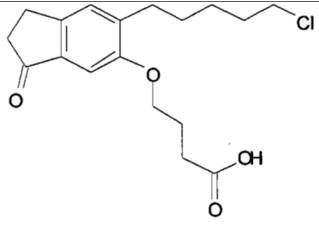
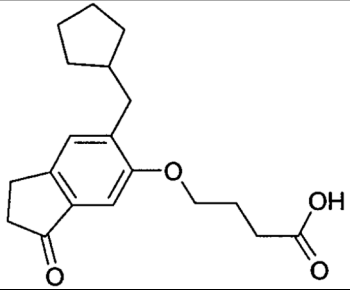
químico 55



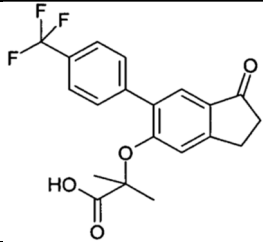
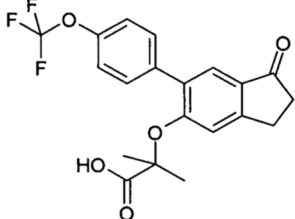
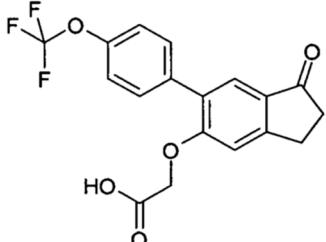
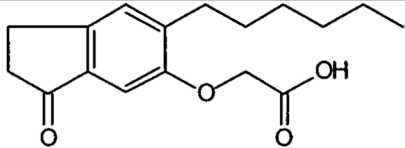
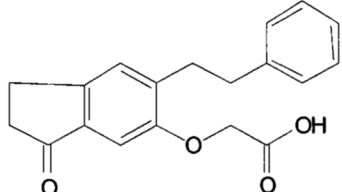
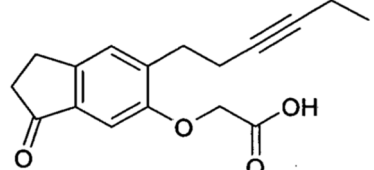
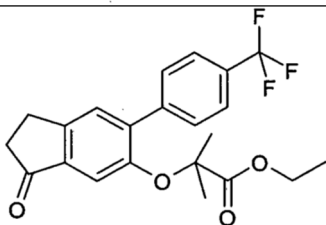
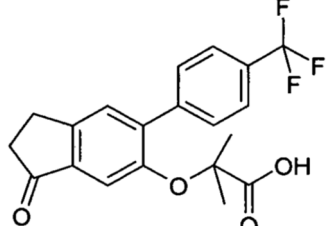
ejemplo 13

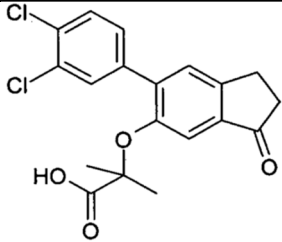
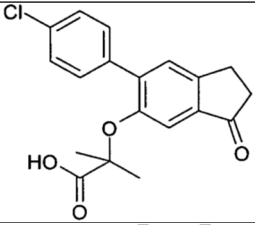
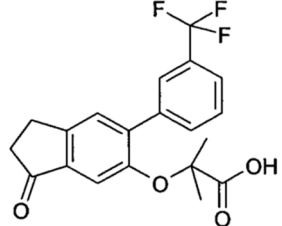
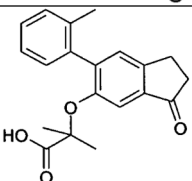
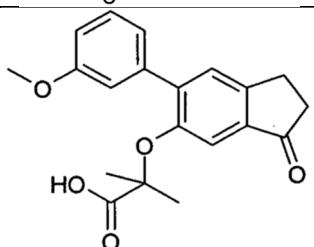
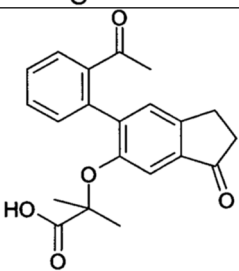
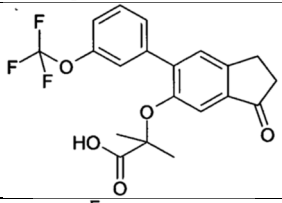
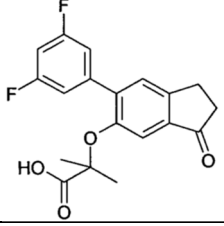
Los compuestos 71-176 se prepararon de acuerdo con los mismos tipos de procedimientos que en los ejemplos anteriores. (El Compuesto 72 no pertenece a la invención). ES- = [M-H]

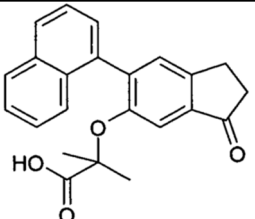
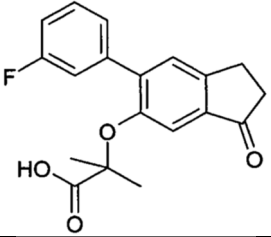
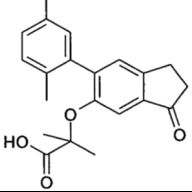
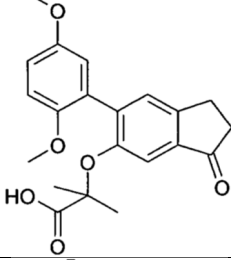
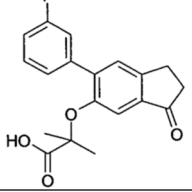
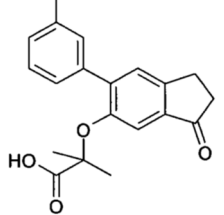
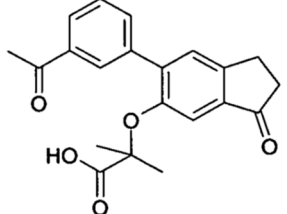
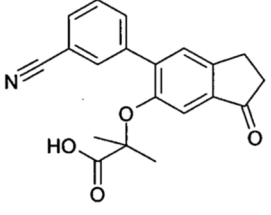
5 ES+ = [M+H]

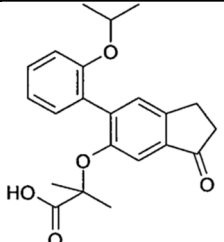
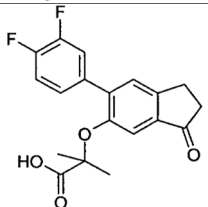
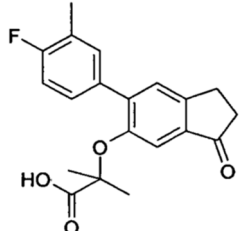
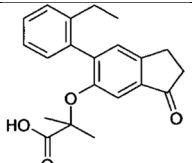
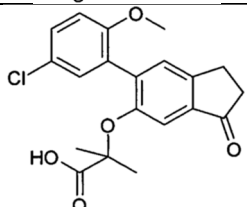
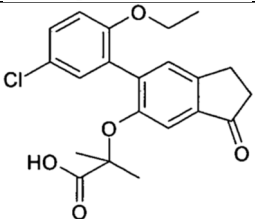
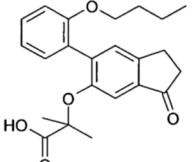
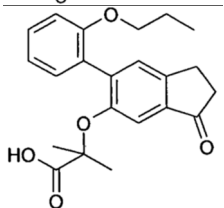
No	Estructura	PM	Masa	RMN
71		316.40		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) □ ppm: 1.3 (m, 6 H), 1.8 (m, 4 H), 2.2 (dd, J=13.0, 6.2 Hz, 2 H), 2.6 (m, 4 H), 3.0 (m, 3 H), 4.0 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 7.1 (s, 1 H) 7.3 (s, 1 H)
72		302.41		¹ H RMN (300 MHz, DMSOD ₆) □ ppm: 0.8 (t, J=6.5 Hz, 3 H), 1.2 (m, 4 H), 1.4 (m, 2 H), 1.9 (m, 2 H), 2.4 (m, 6 H), 2.9 (m, 2 H), 3.9 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 6.9 (s, 1 H), 7.2 (s, 1 H) 12.0 (s, 1 H)
73		332.44	ES+ 333.3 ES- 331.3	
74		332.44	ES+ 333.3 ES- 331.3	
75		338.83	ES+ 339.2/341.2 ES-337.2/339.2	
76		316.40	ES+ 317.3 ES- 315.3	

77		352.43		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) □ ppm: 1.3 (m, 8 H), 1.7 (m, 2 H), 2.0 (m, 2 H), 2.5 (m, 5 H), 3.0 (m, 2 H), 3.3 (m, 4 H), 4.0 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 7.0 (s, 1 H), 7.3 (s, 1 H), 12.1 (s, 1 H)
78		344.45		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) □ ppm: 1.9 (m, 2 H), 2.1 (m, 2 H), 2.6 (m, 8 H), 3.0 (m, 2 H), 4.0 (m, 2 H), 7.2 (m, 7 H)
79		379.24	ES+ 379.3 / 381.3	
80		378.35	ES+ 379.2	
81		378.35	ES+ 379.2	
82		394.34	ES+ 395.3	
83		340.37	ES+ 341.3	
84		344.79	ES+ 345.2 / 347.2 ES- 343.2 / 345.2	

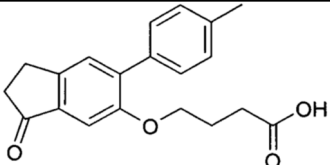
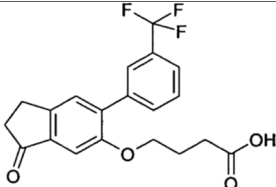
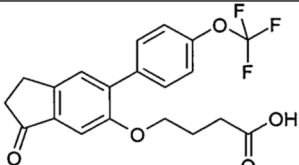
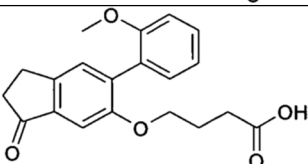
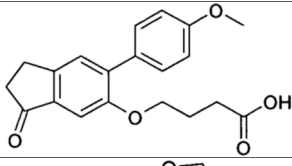
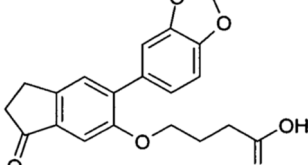
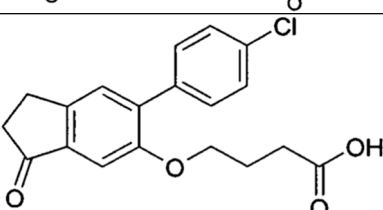
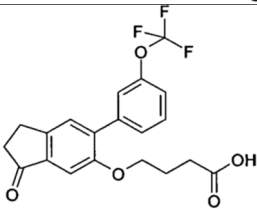
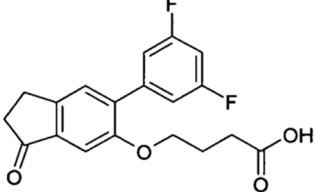
85		378.35	ES+ 379.3	
86		394.34	ES- 393.3	
87		366.29	ES- 365.3	
88		290.36		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) □ ppm: 0.9 (t, J=6.6 Hz, 3 H), 1.3 (m, 6 H), 1.6 (m, 2 H), 2.7 (m, 4 H), 3.0 (m, 2 H), 4.8 (s, 2 H), 7.1 (s, 1 H), 7.3 (s, 1 H)
89		310.35		¹ H RMN (300 MHz) □ ppm: 2.6 (m, 2 H), 2.9 (m, 6 H), 4.7 (d, J=6.3 Hz, 2 H), 7.1 (m, 7 H)
90		286.33	ES+ 287.3 ES- 285.3	
91		406.40	ES+ 407.2	
92		378.35	ES- 377.2	

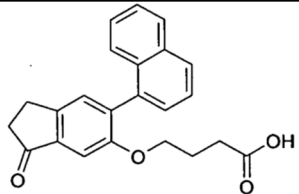
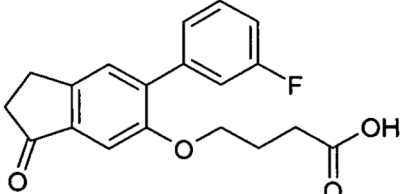
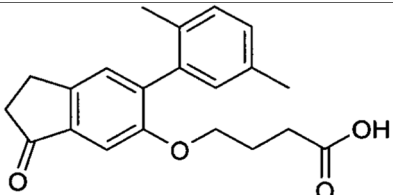
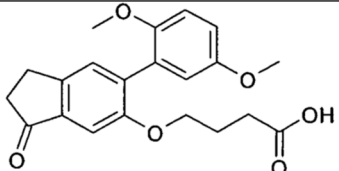
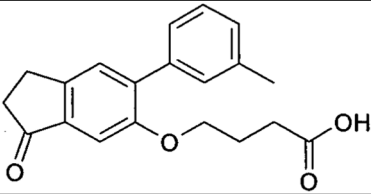
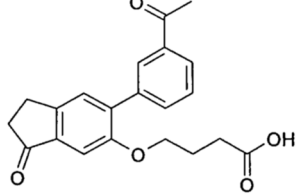
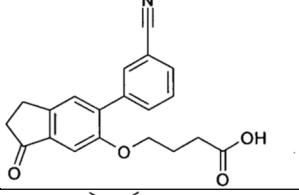
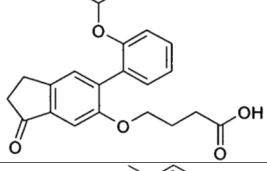
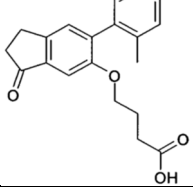
93		379.24	ES- 377.1 / 379.1 / 381.1	
94		344.79	ES- 343.3 / 345.3	
95		378.35	ES- 377.2	
96		324.38	ES+ 325.2 ES- 323.2	
97		340.37	ES- 339.2	
98		352.39	ES+ 353.2 ES- 351.2	
99		394.34	ES- 393.2	
100		346.33	ES+ 347.2 ES- 345.2	

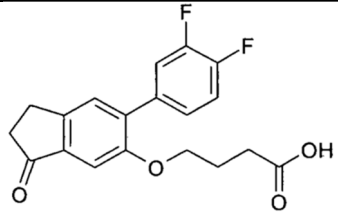
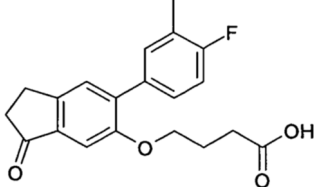
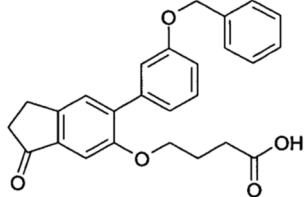
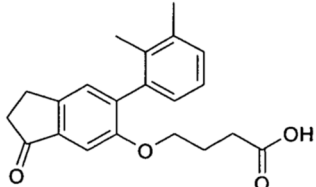
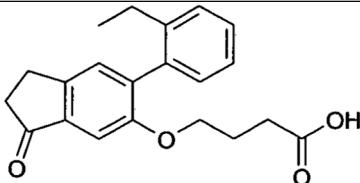
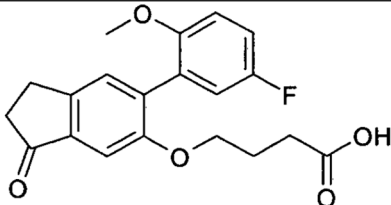
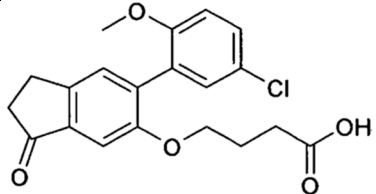
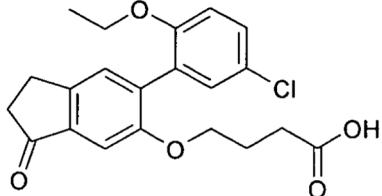
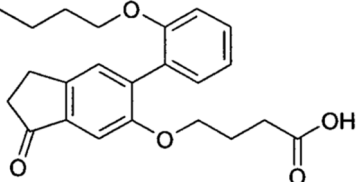
101		360.41	ES+ 361.2 ES- 359.2	
102		328.34	ES+ 329.2 ES- 327.2	
103		338.40	ES+ 339.2 ES- 337.2	
104		370.40	ES+ 371.2 ES- 369.2	
105		328.34	S+ 329.2 ES- 327.2	
106		324.38	ES+ 325.2 ES- 323.2	
107		352.39	ES- 351.2	
108		335.36	ES- 334.2	

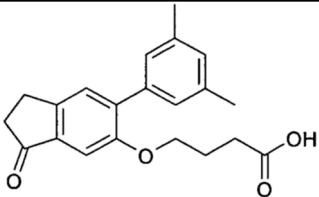
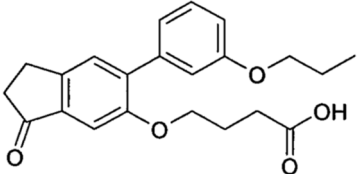
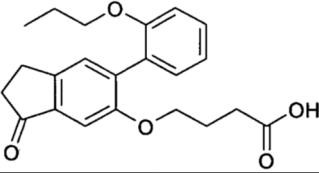
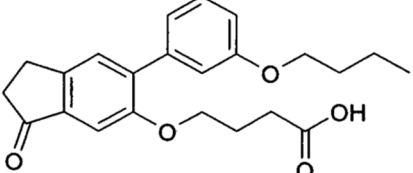
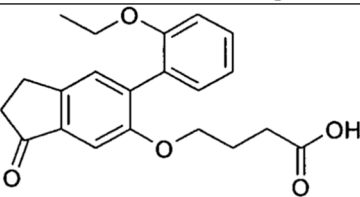
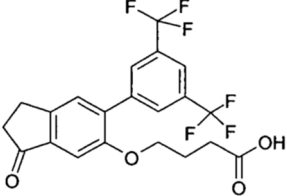
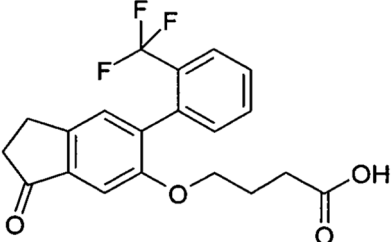
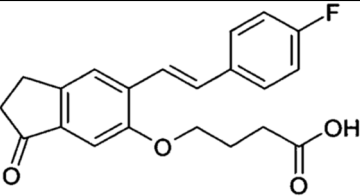
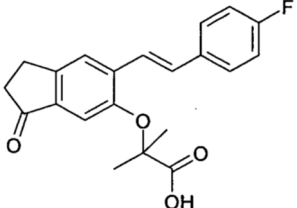
109		346.33	ES- 345.2	
110		346.33	ES- 345.2	
111		342.37	ES- 341.2	
112		338.40	ES+ 339.2 ES- 337.2	
113		374.82	ES- 373.1 / 375.1	
114		388.85	ES- 387.2 / 389.2	
115		382.46	ES+ 383.2 ES- 381.2	
116		368.43	ES+ 369.2 ES- 367.2	

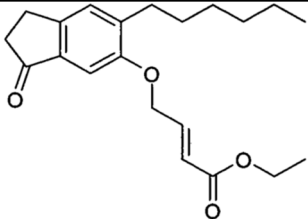
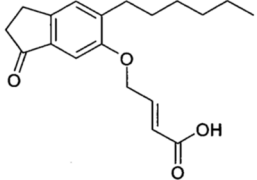
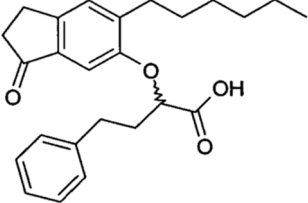
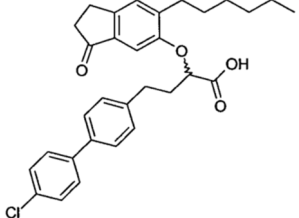
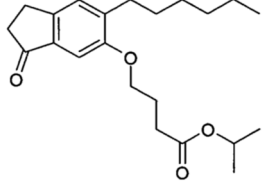
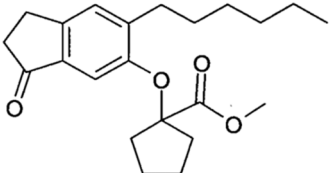
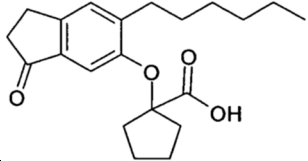
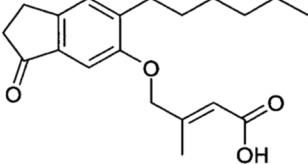
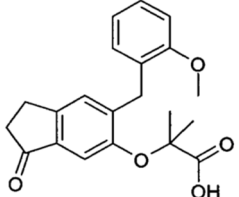
117		354.40	ES+ 355.2 ES- 353.2	
118		446.34	ES- 445.2	
119		304.39	ES+ 305.3 ES- 303.3	
120		333.43	ES+ 334.3 ES- 332.3	
121		305.37		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) □ ppm: 0.9 (t, J=6.6 Hz, 3 H), 1.3 (m, 6 H), 1.6 (m, 2 H), 2.7(m,2H),3.0 (m, 4 H), 4.8 (s, 2 H), 7.0 (s, 1 H), 7.1 (s, 1 H), 7.3 (s, 1 H)
122		325.36		¹ H RMN (300 MHz) □ ppm: 2.9 (m, 8 H), 4.8 (s, 2 H), 7.0 (s, 1 H), 7.3 (m, 7 H), 10.8 (s, 1 H)
123		329.40		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) □ ppm: 1.0 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 2.0 (m, 4 H), 2.4 (m, 4 H), 2.8 (m, 6 H), 4.0 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 7.0 (s, 1 H), 7.1 (s, 1 H), 10.7 (s, 2 H)
124		301.34	ES+ 302.3 ES- 300.3	

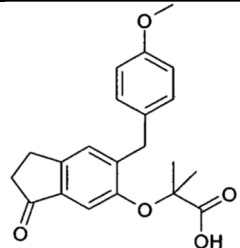
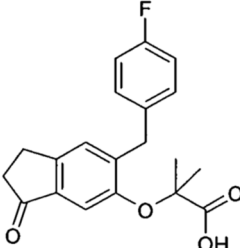
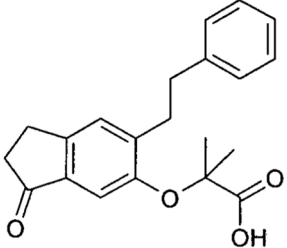
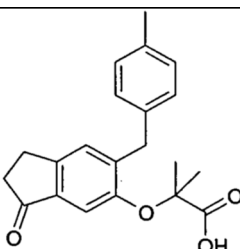
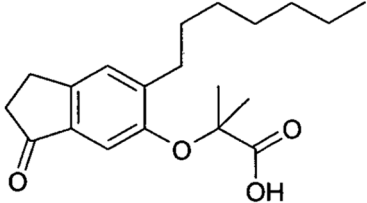
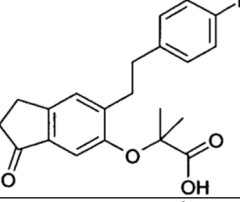
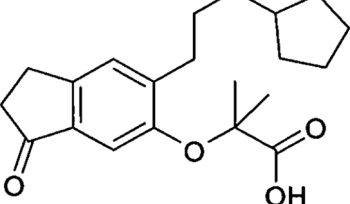
125		324.38	ES+ 325.2 ES- 323.2	
126		378.35	ES+ 379.3 ES- 377.3	
127		394.34	ES+ 395.3	
128		340.37	ES+ 341.3 ES- 339.3	
129		340.37	ES+ 341.3	
130		354.36	ES+ 355.3	
131		344.79	ES- 343.3 / 345.3	
132		394.34	ES+ 395.2 ES- 393.2	
133		346.33	ES- 345.2	

134		360.41	ES- 359.2	
135		328.34	ES- 327.2	
136		338.40	ES+ 339.2 ES- 337.2	
137		370.40	ES+ 371.2 ES- 369.2	
138		324.38	ES+ 325.2 ES- 323.2	
139		352.39	ES- 351.2	
140		335.36	ES+ 336.2 ES- 334.2	
141		368.43	ES+ 369.2 ES- 367.2	
142		338.40	ES+ 339.2	

143		346.33	ES- 345.2	
144		342.37	ES+ 343.2 ES- 341.2	
145		416.47	ES- 415.2	
146		338.40	ES+ 339.2 ES- 337.2	
147		338.40	ES+ 339.2 ES- 337.2	
148		358.36	ES+ 359.2 ES- 357.2	
149		374.82	ES- 373.1 / 375.1	
150		388.85	ES- 387.2 / 389.2	
151		382.46	ES+ 383.2 ES- 381.2	

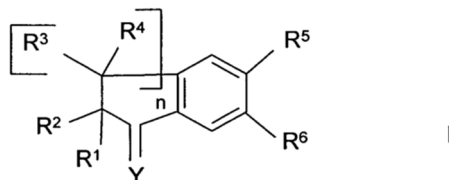
152		338.40	ES+ 339.2 ES- 337.2	
153		368.43	ES- 367.2	
154		368.43	ES+ 369.2 ES- 367.2	
155		382.46	ES- 381.2	
156		354.40	ES+ 355.2 ES- 353.2	
157		446.34	ES- 445.2	
158		378.35	ES+ 379.2 ES- 377.2	
159		354.38	ES- 353.2	
160		354.38	ES- 353.2	

161		344.45		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) □ ppm: 0.9 (m, 3 H), 1.3 (m, 7 H), 1.6 (m, 2 H), 2.7 (m, 4 H), 3.0 (m, 2 H), 4.2 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.7 (m, 2 H), 6.2 (d, J=15.8 Hz, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.2 (s, 1 H)
162		316.40		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) □ ppm: 0.9 (m, 3 H), 1.5 (m, 9 H), 2.7 (m, 4 H), 3.0 (m, 2 H), 4.8 (m, 2 H), 6.2 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 7.2 (m, 3 H)
163		394.51	ES+ 395.3 ES- 393.3	
164		505.05	ES- 503.2 / 505.2	
165		360.49	ES+ 361.3	
166		358.48	ES+ 359.3	
167		344.45	ES+ 345.2	
168		330.42	ES+ 331.2	
169		354.40	ES+ 355.2 ES- 353.2	

170		354.40	ES- 353.2	
171		343.37	ES+ 343.2 ES- 341.2	
172		338.40	ES+ 339.2 ES- 337.2	
173		338.40	ES+ 339.2 ES- 337.2	
174		332.44	ES+ 333.3 ES- 331.3	
175		356.39	ES+ 357.3 ES- 355.2	
176		344.45	ES+ 345.3 ES- 343.3	

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I:



en la que:

5 n es un entero elegido entre 1, 2 y 3;

Y representa O; N-OR⁹, en el que R⁹ representa H o un grupo alifático saturado basado en hidrocarburo; CR¹⁰R¹¹, en la que R¹⁰ y R¹¹, que pueden ser idénticos o diferentes, representan H o un grupo alifático saturado basado en hidrocarburos;

R¹, R², R³ y R⁴ se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo;

10 R⁵ representa Z;

R⁶ representa W;

15 Z representa alquilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; alqueno opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; alquino opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; heteroarilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; -alk¹-Cy¹, en el que alk¹ representa alquileo, preferiblemente CH₂ y Cy¹ representan fenilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales T, o alternatively Cy¹ representa cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más radicales T; siendo T seleccionado entre alquilo opcionalmente halogenado; alcoxi opcionalmente halogenado; un átomo de halógeno; y ciano;

20 W representa -XL-CO₂R⁷; -X-L-Tet, en la que X y L son como se definen a continuación y Tet representa tetrazol; en la que L representa un grupo alquileo, alquenilo o -alk^o-Ar^o-, en el que alk^o representa alquileo y Ar^o representa fenileno;

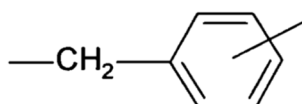
X representa O; NR⁸, en el que R⁸ representa H; un grupo basado en hidrocarburo alifático saturado; un grupo -COR' o -SO₂-R', en el que R' toma cualquiera de los significados dados a continuación para R⁷ con la excepción de H; o R⁸ representa un grupo carbocíclico aromático; o X representa S(O)_m, en el que m se elige entre 0, 1 y 2;

25 R⁷ representa H o alquilo; y las sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, y también mezclas de los mismos en todas las proporciones.

2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque n representa 1 o 2.

3. Compuestos según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados porque W representa -X-L-Tet, en el que Tet representa tetrazolilo.

30 4. Compuestos según la reivindicación 3, caracterizados porque L representa



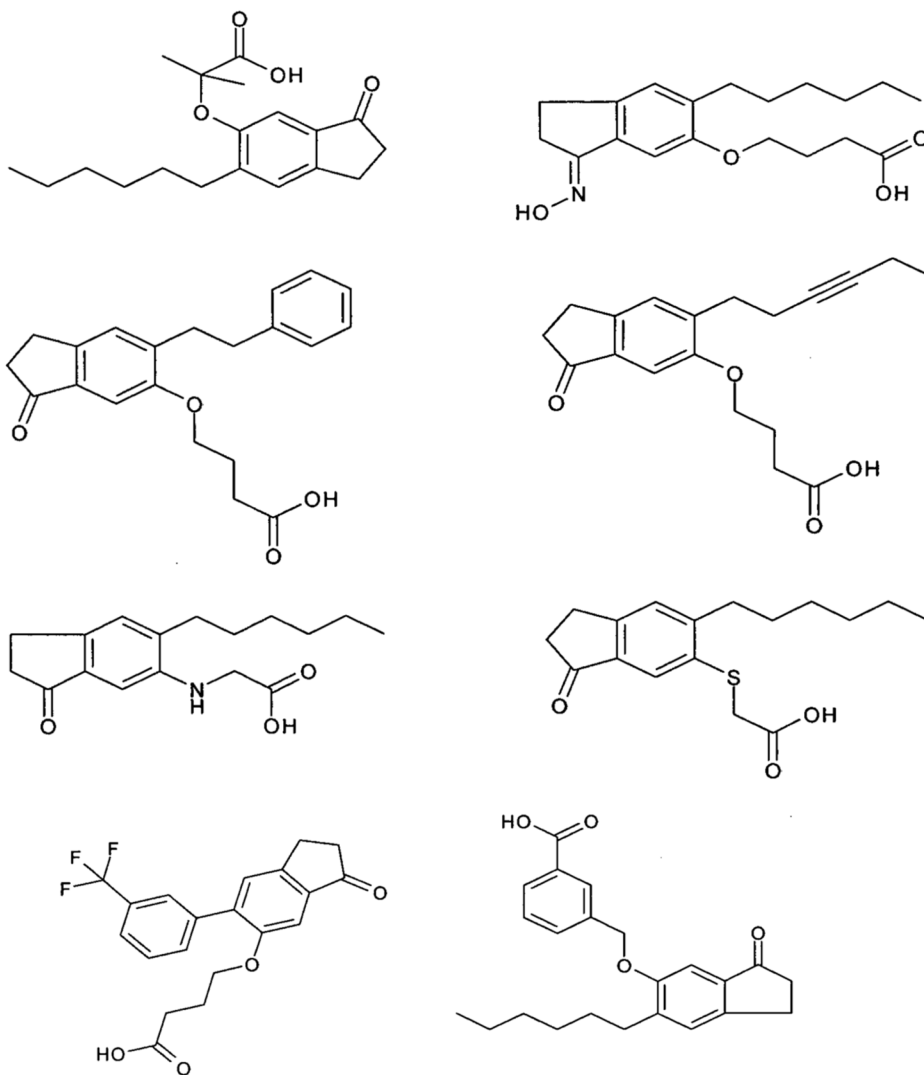
5. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque n=1; R¹, R², R³ y R⁴ representan un átomo de hidrógeno; Y representa O; R⁵ representa alquilo (C₁-C₁₀); alquino (C₂-C₁₀); alk¹-Cy¹, en el que alk¹ representa alquileo (C₁-C₃) y Cy¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales T, en el que T es como se define en la reivindicación 1; R⁶ representa W, en la que X representa O o NH; y L representa alquileo (C₁-C₃).

6. Compuestos según la reivindicación 1 o 5, caracterizados porque X representa NH; y R⁵ representa alquilo (C₁-C₁₀).

7. Compuestos según la reivindicación 1 o 5, caracterizados porque X representa O; y R⁵ representa alquilo (C₁-C₁₀); alquinilo (C₂-C₁₀); y -alk¹-Cy¹, en el que alk¹ representa alquileo (C₁-C₃) y Cy¹ representa fenilo.

8. Compuestos según la reivindicación 1 o 5, caracterizados porque Z representa alquilo, opcionalmente sustituido con ciano; fenilo, opcionalmente sustituido con trifluorometilo, con halógeno, con alquilo o con alcoxi; fenilalquilo, en el que fenilo está sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo o alcoxi; alquinilo; cicloalquilalquilo.

9. Compuestos según la reivindicación 1, elegidos entre



y las sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, y también mezclas de los mismos en todas las proporciones.

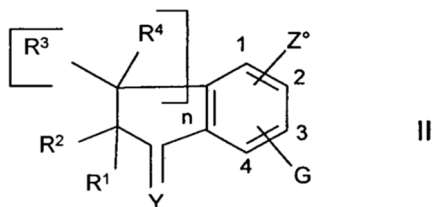
10. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre los compuestos de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Medicamento que comprende al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables y también mezclas de los mismos en todas las proporciones y opcionalmente uno o más excipientes y/o adyuvantes.

12. Uso de un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un individuo que sufre de una enfermedad o afección mediada por una insuficiencia de actividad de las isoformas PPAR α y PPAR γ en su función de regular la lipidemia y la glucemia.

13. Uso, según la reivindicación 12, de compuestos de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para la prevención de o el tratamiento de dislipidemia, aterosclerosis y diabetes.

- 5 14. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II:



en la que

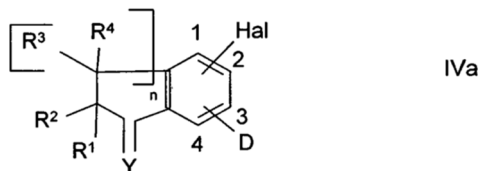
- 10 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n e Y son como se han definido anteriormente para la fórmula I, G representa $-XH$, en la que X es S u O , $NHCOCF_3$ o NHR^8 , siendo R^8 como se define para la fórmula I en la reivindicación 1; y Z° es un radical que es un precursor de Z , o alternativamente Z° representa Z , Z como se define para la fórmula I en la reivindicación 1, Z° y G está en las posiciones 2 y 3 del núcleo de fenilo;

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III:



- 15 en la que R^7 y L son como se definen en la reivindicación 1 para la fórmula I y Gp representa un grupo saliente, en presencia de una base.

15. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Z representa Cy , en el que Cy representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, caracterizado porque comprende la reacción de un compuesto de la fórmula IVa:



20

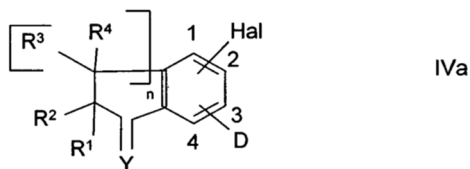
en la que D representa $-NHCOCF_3$ o $-XL-CO_2R^7$, y L , R^7 , Y , X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n son como se definen para la fórmula I en la reivindicación 1 y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo o de yodo, estando los grupos $-Hal$ y D en la posición 2 o 3, con un ácido arilborónico o heteroarilborónico de fórmula V:

25



en la que el grupo Cy tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, en presencia de un complejo de paladio 0 y una base mineral u orgánica.

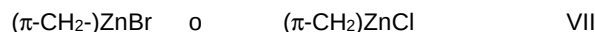
- 30 16. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Z representa $-CH_2-\pi$, en el que π representa alquilo; alquenilo; alquinilo; Cy^1 , siendo Cy^1 como se define para Cy en la reivindicación 1; o $-alk^2-Cy^1$, representando alk^2 alquileo y Cy^1 como se ha definido anteriormente, siendo caracterizando dicho proceso porque un compuesto de la fórmula IVa:



IVa

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n , Y , X , L , R^7 y D son como se definen en la reivindicación 15 y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de yodo o bromo, -Hal y D que están en la posición 2 o 3,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula VII

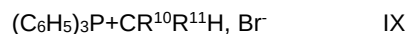


5 en la cual

π es como se definió anteriormente, en presencia de un complejo de paladio, tal como bis(trifenilfosfina)dicloropaladio.

17. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I en la que Y representa N-OH , caracterizado porque comprende la reacción del correspondiente compuesto de fórmula I en la que $Y=\text{O}$ con una sal de hidroxilamina en presencia de una sal de metal alcalino.

10 18. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I en la que Y representa $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$, en la que R^{10} y R^{11} son como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto correspondiente de fórmula I en la que Y representa O se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula IX



en presencia de una base.

15 19. Compuestos elegidos de:

2,2-dimetil-5-n-hexil-6-hidroxiindan-1-ona;

5-n-hexil-6 hidroxiindan-1-ona;

5-n-hexil-6-mercaptoindan-1-ona;

5-yodo-6-metoxiindan-1-ona;

20 5-bromo-6-aminoindan-1-ona;

5-bromo-6-hidroxiindan-1-ona;

2,2-dimetil-5-n-hexil-6-metoxiindan-1-ona; y

5-bromo-6-trifluorometilcarbonilaminoindan-1-ona.

5-bromo-6-nitroindan-1-ona.

25 5-metoxi-6-trifluorometilsulfoniloindan-1-ona;

5-metoxi-6-bromoindan-1-ona; y

5-hidroxi-6-bromoindan-1-ona.