



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 801**

51 Int. Cl.:
C07C 317/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04773996 .6**

96 Fecha de presentación : **23.06.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1646608**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.04.2006**

54 Título: **Derivados tricíclicos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus preparaciones y composiciones farmacéuticas que los contienen.**

30 Prioridad: **25.06.2003 KR 10-2003-0041547**

73 Titular/es: **JE IL PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
745-5, Banpo 1-dong
Seocho-gu, Seoul 137-810, KR

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.05.2011

72 Inventor/es: **Kim, Myung-Hwa;**
Chun, Kwangwoo;
Choi, Jae-Won;
Joe, Bo-Young;
Park, Sang-Woo;
Kim, Kwang Hee;
Oh, Byung-Kyu y
Choi, Jong-Hee

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.05.2011

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 358 801 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).

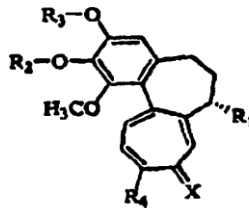
DESCRIPCIÓN

Derivados tricíclicos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus preparaciones y composiciones farmacéuticas que los contienen

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a los derivados tricíclicos representados por la siguiente <Fórmula 1>, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus preparaciones y composiciones farmacéuticas que los contienen.

<Fórmula 1>



10

(En el que, R₁, R₂, R₃, R₄ y X son tal como se definen en la descripción)

15 Antecedentes

Uno de los compuestos pseudoalcaloides, la colquicina, tiene una acción antiinflamatoria, lo que la transforma en un agente terapéutico para artritis reumatoide [Internal Medicine, 86, Nº 2, 342-345, 2000]. Los derivados de colquicina y tiocolquicina tienen funciones de relajación muscular y acción antiinflamatoria (USP 5 973 204, EP 0870761 A1). La tiocolquicósida ha sido utilizada para el tratamiento de contracturas e inflamaciones en músculos del esqueleto. Asimismo, la colquicina inhibe la infiltración de monocitos y células T en un órgano trasplantado en experimentos con animales y al mismo tiempo reduce la producción de TNF- α , IL-1 y IL-6, citoquinas inflamatorias, sugiriendo un efecto inhibitor en la respuesta inmune [J. Am. Soc. Nephrol., 4(6), 1294-1299, 1993; Transplantation Proceedings("Sesiones sobre trasplante"), 32, 2091-2092, 2002]. Por lo tanto, la colquicina es un candidato muy atractivo para el desarrollo de inhibidores de respuesta inmune (WO 02/100824). Sun y otros, J. Med. para Chem 1993, 36, 1474-1479 describen la síntesis y la evaluación biológica de los de forma análoga de la tiocolquicina.

La colquicina inhibe un conjunto de microtúbulos por la interacción con tubulina, resultando en la supresión de la división celular [The Alkaloids, 1991, 41, 125-176; USP 4 533 675]. La colquicina ha sido utilizada para el tratamiento de la gota y otras enfermedades inflamatorias relacionadas con gota. No obstante, la utilización de colquicina está limitada a una enfermedad inflamatoria aguda a causa de la limitación en el índice terapéutico y la toxicidad con respecto al tracto gastrointestinal [Farmacoterapia, 11, 3, 196-211, 1991].

Todos los esfuerzos para desarrollar derivados de colquicina como medicamento anticanceroso no han tenido éxito hasta el momento [USP 3 222 253; USP 00/6080739; WO 97/01570], y solamente se ha utilizado la demecolcina para el tratamiento de leucemia. No obstante, la toxicidad con respecto al tracto gastrointestinal y la limitación en cuanto a índice terapéutico son todavía problemas de la demecolcina.

Los presentes inventores han conseguido su invención desarrollando derivados de colquicina que tienen excelentes actividades de agentes anticancerosos, antiproliferación y de inhibición de la angiogénesis que tienen un índice terapéutico estable resultado de la menor toxicidad.

Resumen de la invención

Es un objetivo de la presente invención dar a conocer derivados tricíclicos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen excelentes actividades como agentes anticancerosos, de antiproliferación y de inhibición de la angiogénesis con índice terapéutico estable por su toxicidad reducida.

También es objetivo de la presente invención dar a conocer un método de preparación para derivados tricíclicos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro objetivo de la presente invención consiste en dar a conocer un compuesto farmacéutico que contiene derivados tricíclicos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como ingrediente efectivo.

La presente invención se consigue en base a las reivindicaciones 1 a 2.

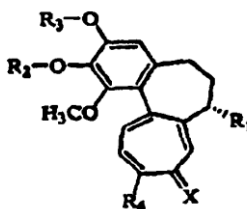
Breve descripción de los dibujos

- 5 La figura 1 es un gráfico que muestra los cambios de volumen de un tumor en un ratón natural BALB/c trasplantado con la línea celular de cáncer de pulmón humano NCI-H460 después de la administración de derivados tricíclicos según la presente invención (ejemplo 8),
- 10 La figura 2 es un gráfico que muestra los cambios de peso corporal de un ratón natural BALB/c trasplantado con la línea celular de cáncer de pulmón humano NCI-H460 después de la administración de derivados tricíclicos según la presente invención (ejemplo 8),
- 15 La figura 3 es un gráfico que muestra los cambios de volumen de un tumor en un ratón natural BALB/c trasplantado con la línea celular de cáncer de pulmón humano NCI-H460 después de la administración de derivados tricíclicos según la presente invención (ejemplo 12), por diferentes concentraciones (1, 3, 10 mg/kg),
- 20 La figura 4 es un gráfico que muestra los cambios de peso corporal de un ratón natural BALB/c trasplantado con la línea celular de cáncer de pulmón humano NCI-H460 después de la administración de derivados tricíclicos según la presente invención (ejemplo 12), por diferentes concentraciones (1, 3, 10 mg/kg),
- La figura 5 es un conjunto de fotografías que muestran el volumen de un tumor que crece en un ratón natural BALB/c trasplantado con línea celular de cáncer de pulmón humano NCI-H460 que fue separado en el día 14 después de la administración de derivados tricíclicos, según la presente invención,
- 25 La figura 6 es un conjunto de fotografías que muestran la actividad de los derivados tricíclicos según la presente invención para inhibir la angiogénesis en las células HUVEC.

Descripción detallada de realizaciones preferentes

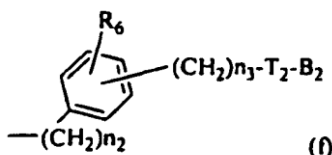
- 30 La presente invención hace referencia a los derivados tricíclicos representados por la siguiente <Fórmula 1>, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

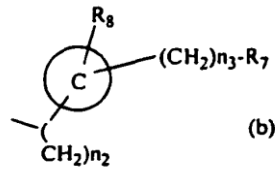
<Fórmula 1>



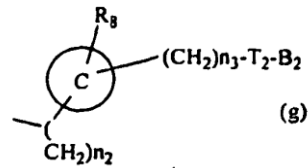
35 (En el que,

(1) R₁ es -T₁-B₁;
 en el que T₁ es -X₁-, -X₁-C(X₂)-, -N(R₅)-, -N(R₅)C(X₂)-, -N(R₅)S(O)_{n₁}-, -N(R₅)C(O)-X₁- ó -N(R₅)C(X₁)NH-, en el
 que X₁ y X₂ son cada uno O ó S, R₅ es cada H ó C₁~C₅ grupo alquilo, n₁ es un número entero de 1~2; y B₁ es
 40 seleccionado de un grupo formado por el siguiente (a)~(j),

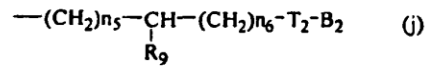
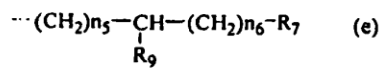
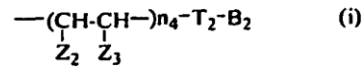
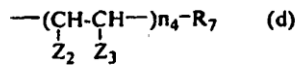
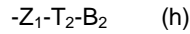




(b)



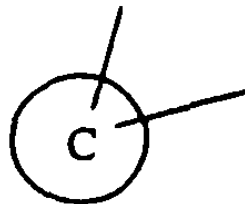
(g)



5

10

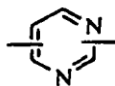
en el que R₆ y R₈ son cada uno H, halógeno, hidroxilo, C₁-C₃ alcoxi, amino, nitro, ciano o C₁-C₃ grupo alquilo inferior; R₇ y R₉ son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, mercapto, -ONO, -ONO₂ ó SON, en el que R₇ y R₉ son iguales o diferentes;



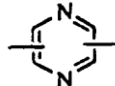
es C₅-C₆ un miembro de anillo heterocíclico saturado o insaturado que contiene 1-2 del heteroátomo, en el que se selecciona el heteroátomo de un grupo formado por O, S y N, preferentemente,



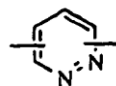
C1



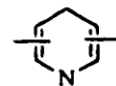
C2



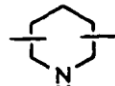
C3



C4



C5



C6

15



C7



C8



C9



C10



C11

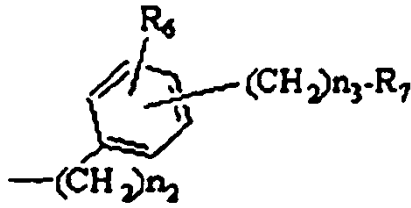


C12

20

más preferentemente, C1 (grupo piridilo) sustituido en las posiciones 2 y 6 ó en las posiciones 2 y 5, C7 (grupo pirrolilo) sustituido en la posición 2 y 5 o en las posiciones 2 y 4, C11 (grupo tioenilo) o C12 (grupo furanilo); Z₁ es C₁-C₁₀ un grupo alquilo de cadena recta o cadena ramificada, preferentemente C₂-C₅ de cadena recta o un grupo alquilo o cicloalquilo de cadena ramificada que tiene sustituyente; Z₂ y Z₃ son cada una de ellas independientemente H o un grupo metilo, en el que Z₃ es H cuando Z₂ es un grupo metilo, Z₂ es H cuando Z₃ es un grupo metilo; T₂ es -X₁- ó -X₁-C (X₂)-, por el hecho de que X₁ y X₂ son cada una de ellas independientemente O ó S; B₂ es seleccionada de un grupo que consiste en dichos

25



(b), -Z₁-R₇, (d) ó (e); n₂ es un número entero de 0~3, n₃ es un número entero de 0~5, n₄ es un número entero de 1~5, n₅ y n₆ son cada uno independientemente un número entero de 1~6;

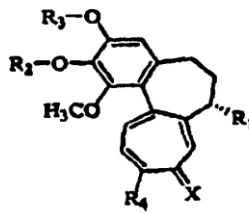
5 (2) R₂ y R₃ son cada uno independientemente H, -PO₃H₂, fosfonato, sulfato, C₃~C₇ cicloalquilo, C₂~C₇ alquenoilo, C₂~C₇ alquinilo, C₁~C₇ alcanoilo, C₁~C₇ alquilo de cadena ramificada o de cadena recta o azúcar, en los que el azúcar es un monosacárido como glucuronilo, glucosilo o galactosilo;

(3) R₄ es OCH₃, SCH₃ ó NR₁₀R₁₁, en el que R₁₀ y R₁₁ son cada uno independientemente H ó C₁₋₅ alquilo;

10 (4) X es O ó S.

La presente invención hace referencia además a los derivados tricíclicos representados por la siguiente <Fórmula 1>, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

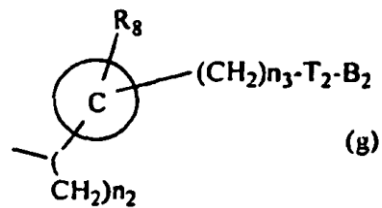
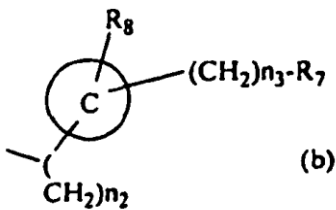
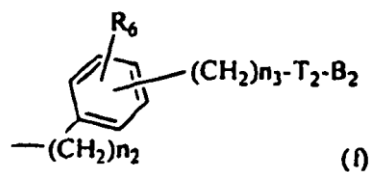
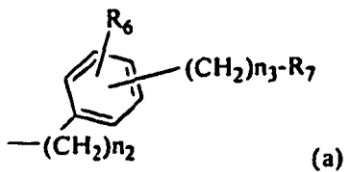
<Fórmula 1>



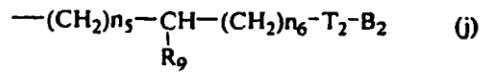
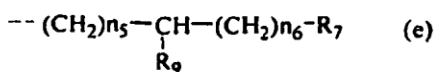
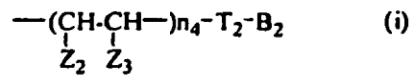
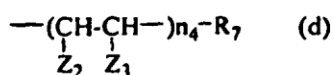
15 En el que,

(1) R₁ es -T₁-B₁:

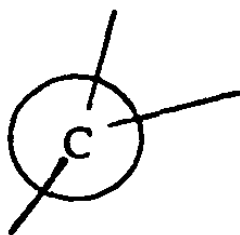
20 en el que T₁ es -X₁-, -X₁-C(X₂)-, -N(R₅)-, -N(R₅)C(X₂)-, -N(R₅)S(O)_{n₁}-, -N(R₅)C(O)-X₁- ó -N(R₅)C(X₁)NH-, cuando X₁ y X₂ son cada uno O, R₅ es cada H ó C₁~C₅ grupo alquilo n₁ es un entero de 1~2; y B₁ es seleccionado de un grupo que consiste en



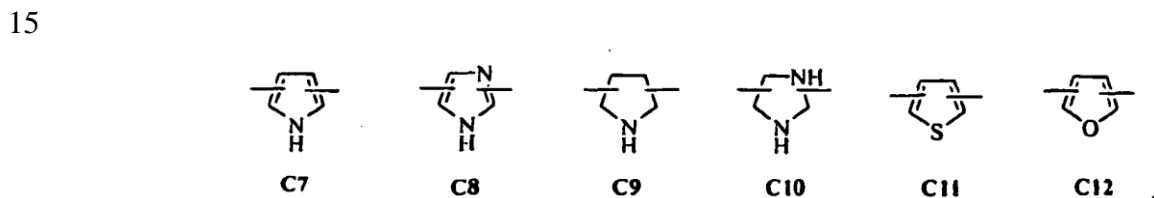
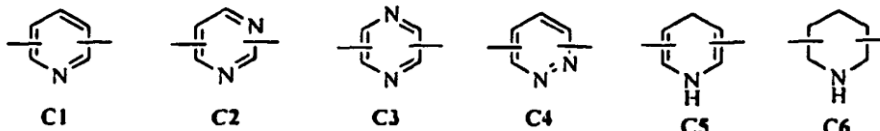
25 -Z₁-T₂-B₂ (h)



- 5 en el que R₆ es , halógeno, hidroxilo, C₁~C₃ alcoxi, amino, nitro, ciano ó C₁~C₃ grupo alquilo inferior; R₈ es H, halógeno, hidroxilo, C₁~C₃ alcoxi, amino, nitro, ciano ó C₁~C₃ grupo alquilo inferior; R₇ y R₉ son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, mercapto, -ONO, -ONO₂ ó SNO, en el que R₇ y R₉ son iguales o diferentes;



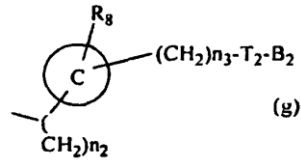
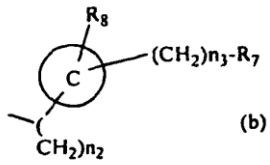
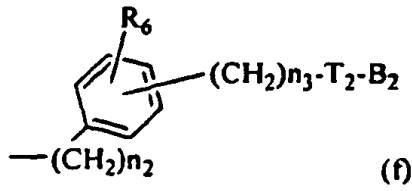
- 10 es C₅~C₆ un miembro saturado o insaturado de anillo heterocíclico que contiene 1~2 del heteroátomo, en el que se selecciona el heteroátomo a partir de un grupo formado por O, S y N, preferentemente,



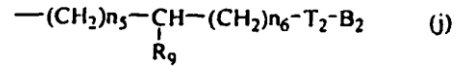
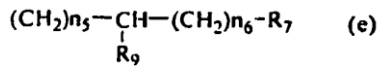
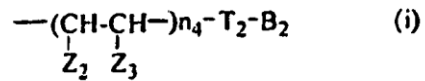
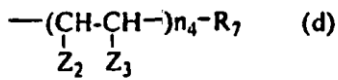
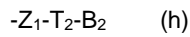
- 20 más preferentemente, C1 (grupo piridilo) sustituido en las posiciones 2 y 6 o en las posiciones 2 y 5, C7 (grupo pirrolilo) sustituido en la posición 2 y 5 o en las posiciones 2 y 4, C11 (grupo tiofenilo) o C12 (grupo furanilo); Z₁ es C₁~C₁₀ un grupo alquilo de cadena recta o cadena ramificada, preferentemente C₂~C₅ de cadena recta o un grupo alquilo o cicloalquilo de cadena ramificada que tiene sustituyente; Z₂ y Z₃ son cada una de ellas independientemente H o un grupo metilo, en el que Z₃ es H cuando Z₂ es un grupo metilo, Z₂ es H cuando Z₃ es un grupo metilo; T₂ es -X₁- ó -X₁-C (X₂)-, por el hecho de que X₁ y X₂ son cada una de ellas independientemente O ó S; B₂ es seleccionada de un grupo que consiste en dichos (a), (b), -Z₁-R₇, (d) ó (e); n₂ es un número entero de 0~3, n₃ es un número entero de 0~5, n₄ es un número entero de 1~5, n₅ y n₆ son cada uno independientemente un número entero de 1~6;
- 25 (2) R₂ y R₃ son cada uno independientemente H, -PO₃H₂, fosfonato, sulfato, C₃~C₇ cicloalquilo, C₂~C₇ alquenoilo, C₂~C₇ alquinilo, C₁~C₇ alcanilo, C₁~C₇ alquilo de cadena ramificada o de cadena recta o azúcar, en el que el azúcar es un monosacárido como glucuronilo, glucosilo o galactosilo;
- 30 (3) R₄ es OCH₃, SCH₃ ó NR₁₀R₁₁, en el que R₁₀ y R₁₁ son cada uno independientemente H ó C₁₋₅ alquil;
- (4) X es O ó S.

Preferentemente en el compuesto de <Fórmula 1>,

- 35 (1) R₁ es -T₁-B₁:
en el que T₁ es -N(R₅)C(X₂)-, -N(R₅)C(O)-X₁- ó -N(R₅)C(X₁)NH-, cuando X₁ y X₂ son cada uno O, R₅ es cada H ó C₁~C₅ grupo alquilo; y B₁ es seleccionado de un grupo que consiste en

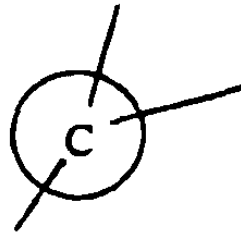


5



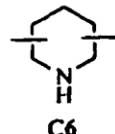
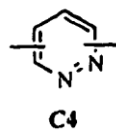
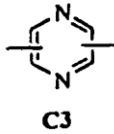
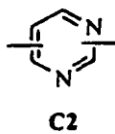
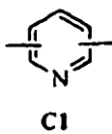
10

en el que R₆ y R₈ son cada uno H, halógeno, hidroxilo, C₁-C₃ alcoxi, amino, nitro, ciano o C₁-C₃ grupo alquilo inferior; R₇ y R₉ son cada uno independientemente halógeno, hidroxí, mercapto, -ONO, -ONO₂ ó SNO, en el que R₇ y R₉ son iguales o diferentes;

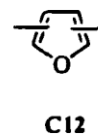
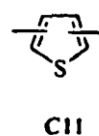
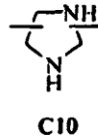
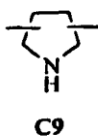
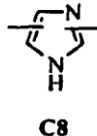
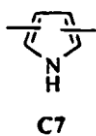


15

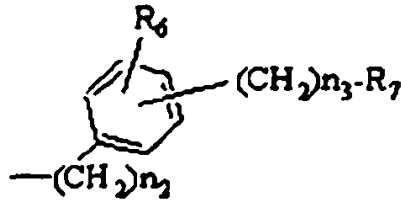
es C₅-C₆ un miembro de anillo heterocíclico saturado o insaturado que contiene 1-2 de heteroátomo, en el que se selecciona el heteroátomo a partir de un grupo formado por O, S y N, preferentemente,



20



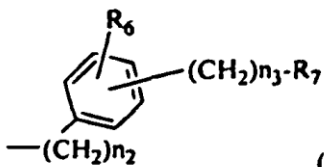
más preferentemente, C1 (grupo piridilo) sustituido en las posiciones 2 y 6 o en las posiciones 2 y 5, C7 (grupo pirrolilo) sustituido en la posición 2 y 5 o en las posiciones 2 y 4, C11 (grupo tiofenilo) o C12 (grupo furanilo); un enlace de sustituyentes puede estar en una posición simétrica o asimétrica, Z₁ es un grupo C₁~C₁₀ alquilo de cadena recta o cadena ramificada, preferentemente un grupo alquilo o cicloalquilo C₂~C₅ de cadena recta o ramificada que tiene sustituyente; Z₂ y Z₃ son cada una de ellas independientemente H ó un grupo metilo, en el que Z₃ es H cuando Z₂ es un grupo metilo, Z₂ es H cuando Z₃ es un grupo metilo; T₂ es -X₁- ó -X₁-C (X₂)-, por el hecho de que X₁ y X₂ son cada una de ellas independientemente O ó S; B₂ es seleccionada de un grupo que consiste en dichos



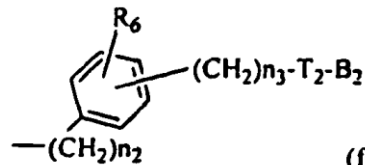
- (b), -Z₁-R₇, (d) ó (e); n₂ es un número entero de 0~3, n₃ es un número entero de 0~5, n₄ es un número entero de 1~3, n₅ y n₆ son cada uno independientemente un número entero de 1~3;
 (2) R₂ y R₃ son cada uno independientes C₃~C₇ cicloalquilo o C₁~C₇ alquilo;
 (3) R₄ es SCH₃ ó OCH₃;
 (4) X es O ó S.

En otra realización preferente, en el compuesto de <Fórmula 1>,

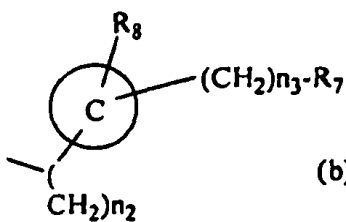
- (1) R₁ es -T₁-B₁:
 en el que T₁ es -N(R₅)C(X₂)-, -N(R₅)C(O)-X₁- ó -N(R₅)C(X₁)NH-, en el que X₁ y X₂ son cada uno O, R₅ es cada H ó C₁~C₅ grupo alquilo; y B₁ es seleccionado de un grupo que consiste en



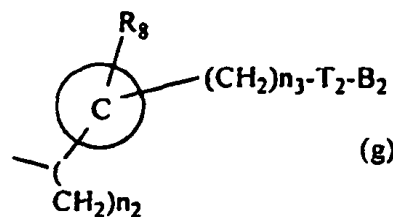
(a)



(f)

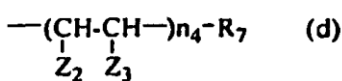


(b)

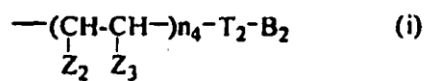


(g)

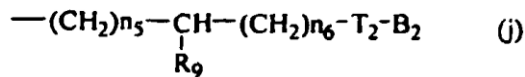
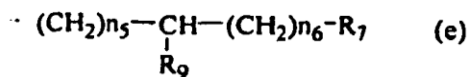
-Z₁-T₂-B₂ (h)



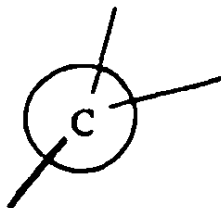
(d)



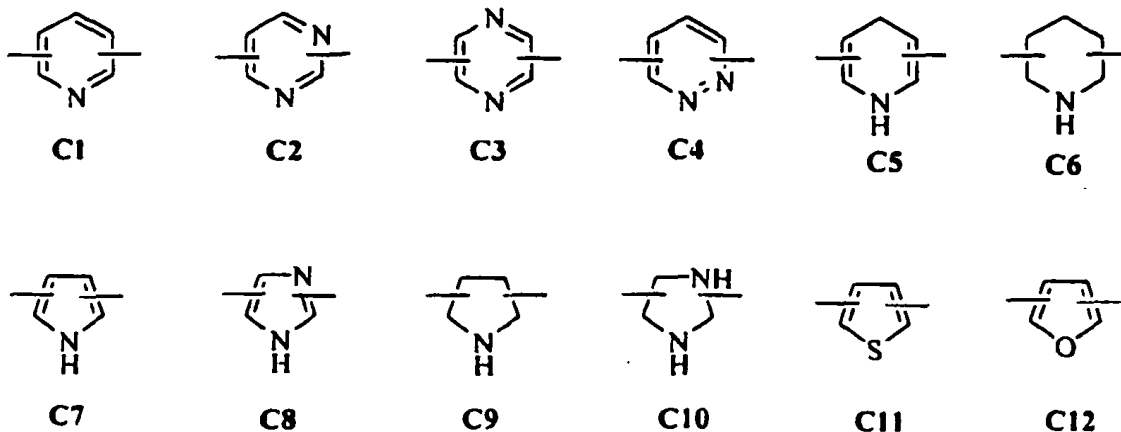
(i)



- 5 en el que R_6 es halógeno, hidroxilo, $\text{C}_1\text{---C}_3$ alcoxi, amino, nitro, ciano o $\text{C}_1\text{---C}_3$ grupo alquilo inferior; R_8 es H, halógeno, hidroxilo, $\text{C}_1\text{---C}_3$ alcoxi, amino, nitro ciano o $\text{C}_1\text{---C}_3$ grupo alquilo inferior; R_7 y R_9 son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, mercapto, ---ONO , ---ONO_2 ó SNO , en el que R_7 y R_9 son iguales o diferentes;



- 10 es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de $\text{C}_5\text{---C}_6$ miembros, que contiene 1~2 heteroátomos, en el que se selecciona el heteroátomo a partir de un grupo formado por O, S y N, preferentemente,



- 15 más preferentemente, C1 (grupo piridilo) sustituido en las posiciones 2 y 6 o en las posiciones 2 y 5, C7 (grupo pirrolilo) sustituido en la posición 2 y 5 o en las posiciones 2 y 4, C11 (grupo tiofenilo) o C12 (grupo furanilo); un enlace de sustituyentes puede estar en una posición simétrica o asimétrica; Z_1 es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{---C}_{10}$ de cadena recta o cadena ramificada, preferentemente un grupo alquilo o cicloalquilo $\text{C}_2\text{---C}_5$ de cadena recta o ramificada que tiene sustituyente; Z_2 y Z_3 son cada uno de ellos independientemente H ó un grupo metilo, en el que Z_3 es H cuando Z_2 es un grupo metilo, Z_2 es H cuando Z_3 es un grupo metilo; T_2 es $\text{---X}_1\text{---}$ ó $\text{---X}_1\text{---C}(\text{X}_2)\text{---}$, por el hecho de que X_1 y X_2 son cada una de ellas independientemente O ó S; B_2 es seleccionado de un grupo que consiste en dichos (a), (b), $\text{---Z}_1\text{---R}_7$, (d) ó (e); n_2 es un número entero de 0~3, n_3 es un número entero de 0~5, n_4 es un número entero de 1~5, n_5 y n_6 son cada uno independientemente un número entero de 1~6;
- 20 (2) R_2 y R_3 son cada uno independientemente, $\text{C}_3\text{---C}_7$ cicloalquilo o $\text{C}_1\text{---C}_7$ alquilo;
- 25 (3) R_4 es SCH_3 ó OCH_3 ;
- (4) X es O ó S.

30 Preferentemente, los compuestos de <Fórmula 1> comprenden:

- 1)6-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il]-nicotinamida;
- 2)[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il]-amida del ácido 5-nitrooximetil-furan-2-carboxílico;
- 35

- 5) [(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidrobenzo[a]heptalen-7-il]-amida del ácido 6-nitrooximetil-piridin-2-carboxílico;
- 5 6)-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]- amida del ácido 5-nitrooximetil-tiofen-2-carboxílico;
- 8) N-[(7S)-3-etoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-2-fluoro-3-nitrooximetil-benzamida;
- 10 9)2-fluoro-N-[(7S)-3-isopropoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-3-nitrooximetil-benzamida;
- 15 10)2-fluoro-3-nitrooximetil-N-((7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il)-benzamida;
- 11)N-[(7S)-3-ciclopentiloxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-2-fluoro-3-nitrooximetil-benzamida;
- 20 12)3-fluoro-5-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida;
- 13)N-[(7S)-3-etoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-3-fluoro-5-nitrooximetil-benzamida;
- 25 14)3-fluoro-N-[(7S)-3-isopropoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-5-nitrooximetil-benzamida;
- 15)N-[(7S)-3-ciclopentiloxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo(a]heptalen-7-il-3-fluoro-5-nitrooximetil-benzamida;
- 30 16)4-fluoro-3-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida;
- 35 17)2-fluoro-5-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida;
- 18)3-hidroxi-5-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida;
- 40 20)2-hidroxi-4-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida;
- 21)[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-amida del ácido 4-nitrooximetil-tiofen-2-carboxílico;
- 45 22)[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-amida del ácido 3-nitrooximetil-tiofen-2-carboxílico;
- 50 25)5-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-piridin-2-il-metilester del ácido 3-nitrooxibenzoico;
- 26)5-((7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil)piridin-2-il-metilester del ácido 4-nitrooxibutirico;
- 55 27)6-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-piridin-2-il-metilester del ácido 3-nitrooximetil-benzoico;
- 28)6-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-piridin-2-il-metilester del ácido 4-nitrooxibutirico;
- 60 29)2-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-fenilester del ácido 3-nitrooximetil-benzoico;
- 65 30)2-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-fenilester del ácido 4-nitrooxibutirico;

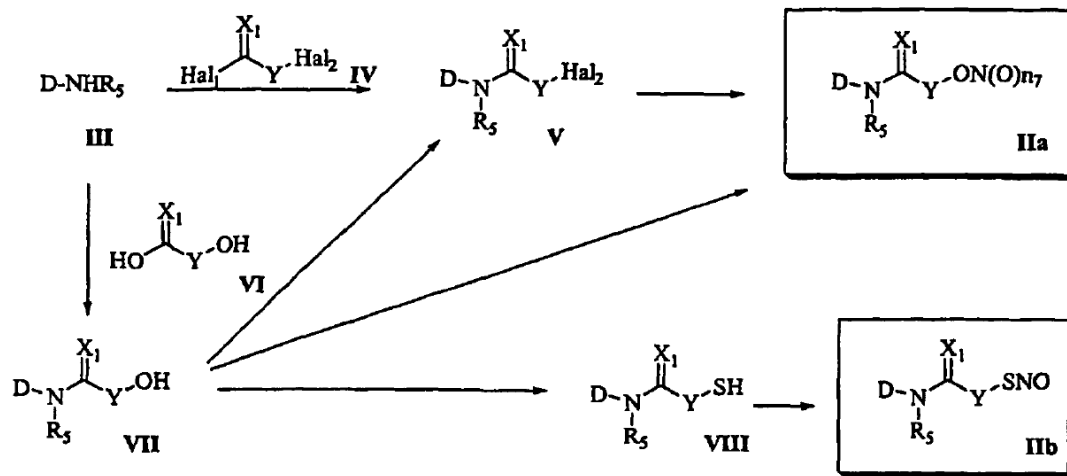
- 31)3-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-fenilester del ácido 3-nitrooximetil-benzoico;
- 5 32)3-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-fenilester del ácido 4-nitrooxibutirico;
- 10 33)3-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-bencilester del ácido 3-nitrooximetil-benzoico;
- 34)3-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-bencilester del ácido 4-nitrooxibutirico;
- 15 37)3-fluoro-S-nitrosooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida;
- 39)3-fluoro-5-nitrosotimetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida;
- 20 40)3-fluoro-5-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3,10-tetrametoxi-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida;
- 25 42)3-fluoro-N-metil-5-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida;
- 43)2-(3-fluoro-5-nitrooximetil-fenil)-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-acetamida; o
- 30 44)2-(2-fluoro-5-nitrooximetil-fenil)-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-acetamida.

La presente invención da a conocer también sales farmacéuticamente aceptables del compuesto representado por <Fórmula 1>. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden incluir sales por adición de ácido de un compuesto según la presente invención, cuando el compuesto es completamente básico. Esta sal por adición de ácido comprende sales que tienen un ácido inorgánico que proporciona un anión farmacéuticamente aceptable tal como un haluro de hidrógeno o un ácido orgánico o sales que tienen ácido sulfúrico o ácido fosfórico o bien sales que tienen ácido trifluoroacético, ácido cítrico o ácido mealeico. Asimismo, comprende, por ejemplo, clorhidratos, bromhidratos, fosfonatos, sulfatos, alquilsulfonatos, arilsulfonatos, acetatos, benzoatos, citratos, maleatos, fumaratos, succinatos, lactatos y tartaratos por sales adecuadas. Cuando un compuesto de la presente invención es completamente ácido, las sales farmacéuticamente aceptables pueden comprender sales inorgánicas o sales orgánicas que proporcionan un catión farmacéuticamente aceptable. Estas sales inorgánicas comprenden sales de sodio, sales de potasio, sales cálcicas o sales de magnesio, etc, incluyendo dichas sales orgánicas sales de metilamina, sales de dimetilamina, sales de trimetilamina, sales de piperidina o sales morfina, etc.

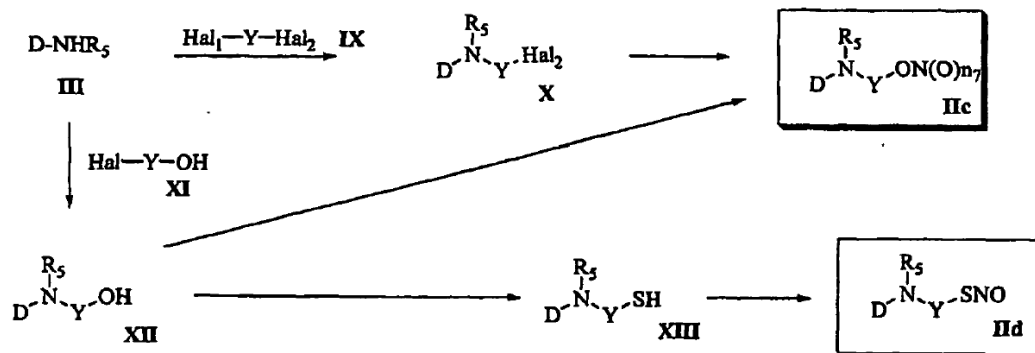
La presente invención da a conocer también un método de preparación para derivados tricíclicos representados por <Fórmula 1>. El método de preparación para derivados tricíclicos, según la presente invención, se describe en los siguientes esquemas 1 ~ esquema 8. Precisamente en la <Fórmula 1>, cuando R_1 es $-T_1-B_1$ y B_1 es uno de dichos (a), (b), (c), (d) y (e), los derivados son preparados de acuerdo con el método de los esquemas 1 ~ esquema 6. Entre tanto, en la <Fórmula 1> cuando R_1 es $-T_1-B_1$ y B_1 es uno de dichos (f), (g), (h), (i) y (j), los derivados son preparados por el método del esquema 7 y el esquema 8. Y un compuesto concreto de la <Fórmula 1> está representado por fórmulas generales (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIl), (IIm), (IIn), (IIo) y (IIp) en el esquema 1 ~ esquema 8.

55

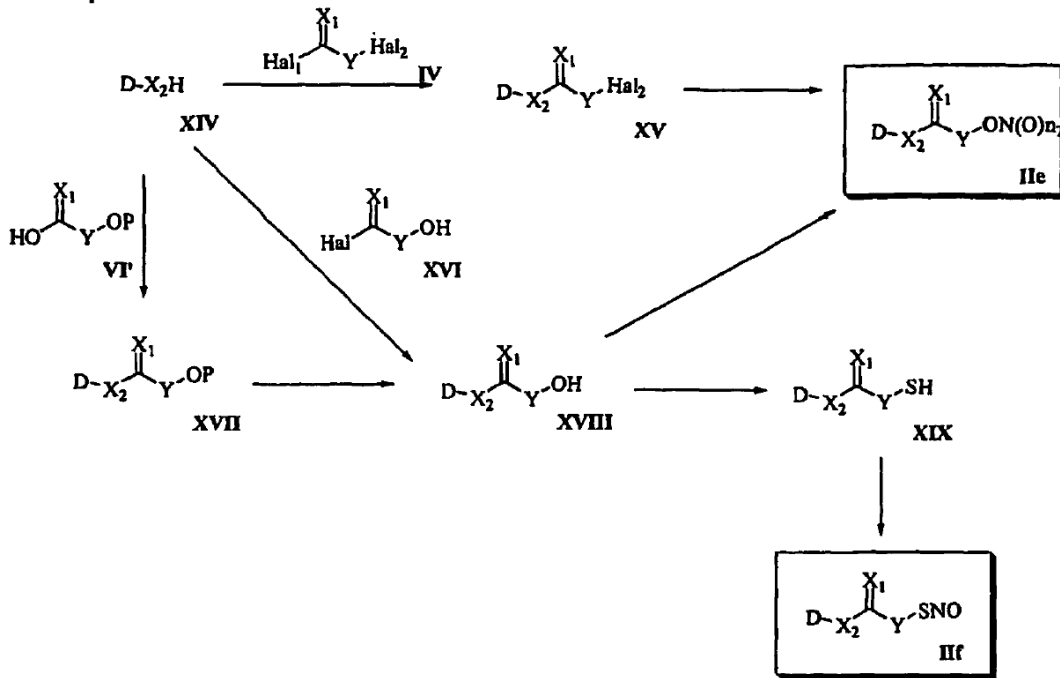
<Esquema 1>



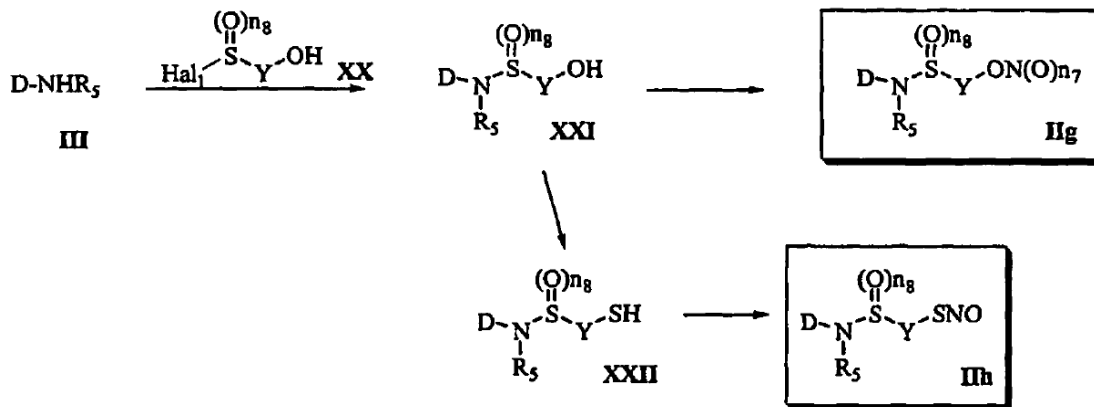
<Esquema 2>



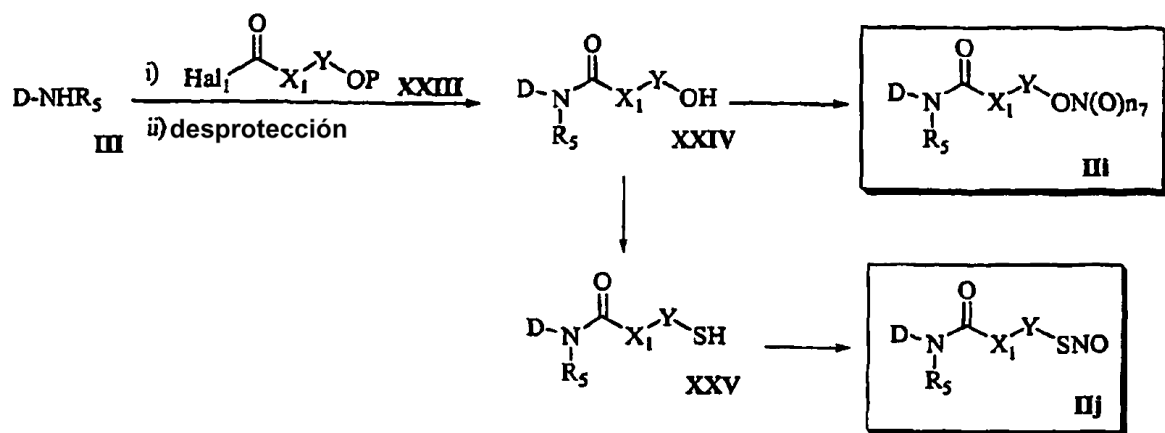
<Esquema 3>



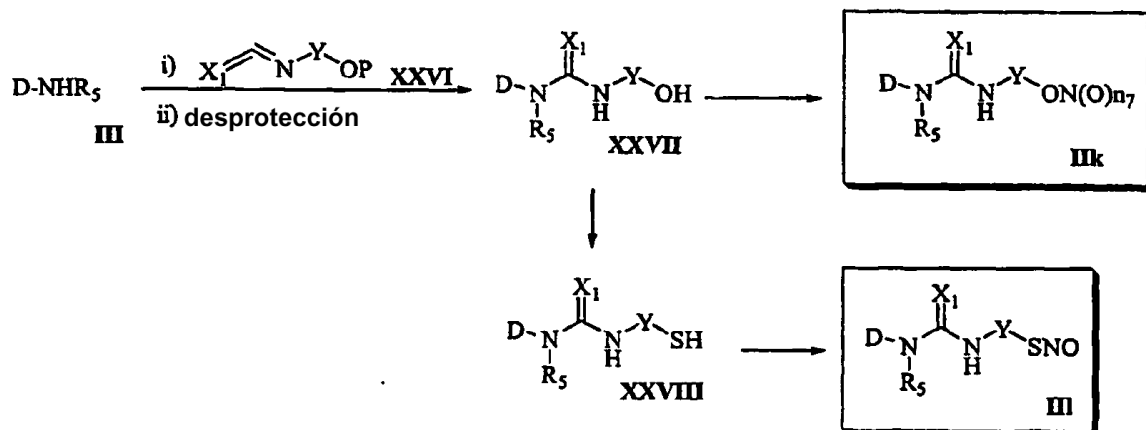
<Esquema 4>



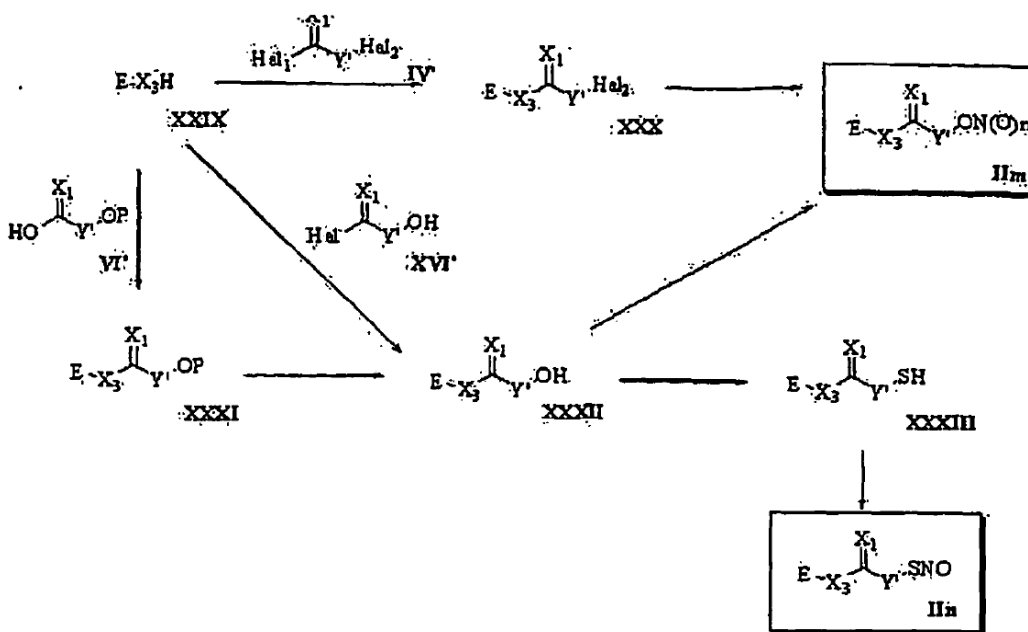
<Esquema 5>



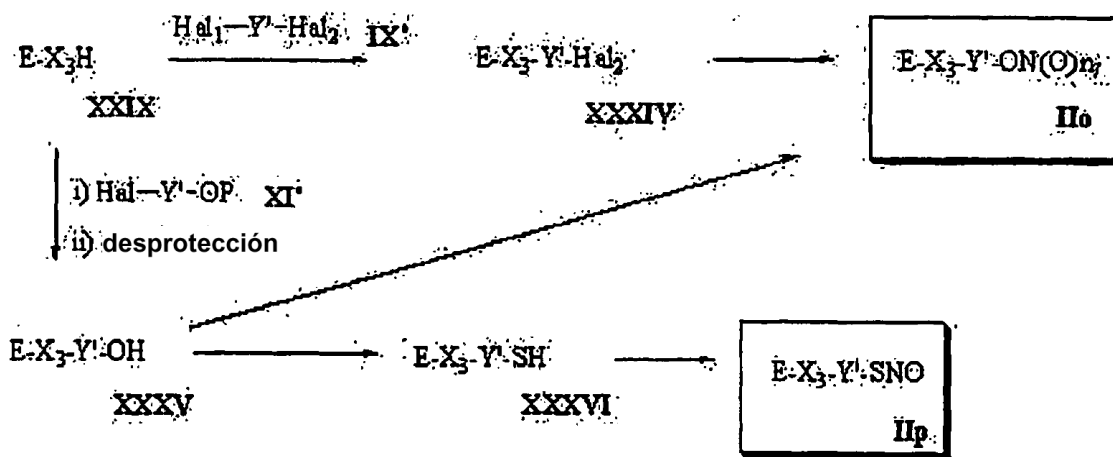
<Esquema 6>



<Esquema 7>

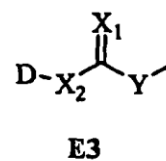
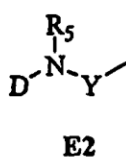
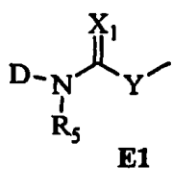


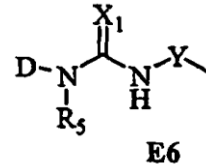
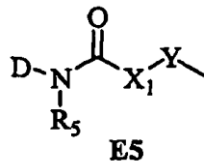
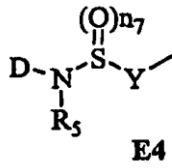
<Esquema 8>



5

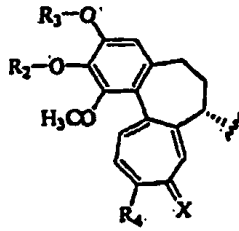
En el esquema anterior, E son los siguientes E1 ~ E6, respectivamente;





En el que, X₁, X₂ y X₃ son cada uno O ó S.

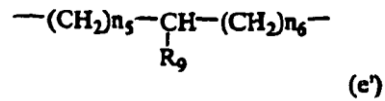
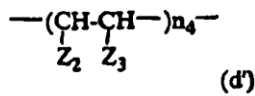
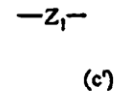
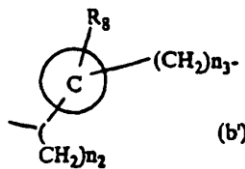
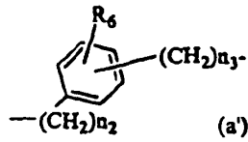
5 En el anterior esquema, D es



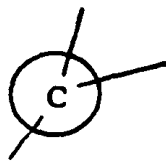
y R₂, R₃, R₄ y X son iguales a los definidos en la <Fórmula 1>;

10 R₅ es H o alquilo inferior; X₁, X₂ y X₃ son independientemente cada uno O ó S; Hal₁ y Hal₂ son halógenos; Hal₁ y Hal₂ de fórmula general (IV) y (IX) son cada uno halógenos iguales o diferentes, por ejemplo F, Cl, Br o I; P es un grupo convencional de protección de hidroxilo tal como metoximetil, t-butildimetilsililo o bencilo; Y e Y' son iguales o diferentes, e indican la siguiente fórmula general (a'), (b'), (c'), (d') y (e') respectivamente,

15



20 En el que,



25 R₆, R₈, R₉, Z₁, Z₂, Z₃, n₂, n₃, n₄, n₅ y n₆ son los mismos que los definidos en la <Fórmula 1>, n₇ y n₆ son números enteros de 1-2.

El método de preparación de los derivados tricíclicos de la presente invención se ilustra con mayor precisión a continuación.

30 <Método 1>

De acuerdo con el método 1 de la presente invención para la preparación de compuestos de fórmulas (IIa) y (IIb), el compuesto representado por la fórmula (V) es preparado por reacción de amidación, haciendo reaccionar el compuesto de amina de fórmula (III) con el compuesto de halógeno de fórmula (IV), lo cual es la etapa 1. En la etapa 1 se puede excluir una base, pero la reacción se lleva a cabo de manera general con un disolvente tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dietiléter, tolueno o dimetilformamida, etc., que no tienen influencia en la reacción de amidación en presencia de piridina, trietilamina, dietilisopropilamina o N-metilmorfolina, etc., una base que puede ser aceptable para la reacción de amidación en general. La temperatura de reacción no está limitada en particular, pero la reacción puede ser llevada a cabo de manera general a temperatura fría o temperatura elevada, siendo llevada a cabo preferentemente a temperatura ambiente.

En la etapa 2, la conversión del compuesto de fórmula (V) preparado en la anterior etapa 1 al compuesto nitrosoo (n₇-2) de la fórmula (IIa) y al compuesto nitrosoo (n₇=1) de fórmula (IIa) se consiguió por reacción de nitración y reacción de nitrosación, respectivamente. La reacción de nitración necesita un compuesto capaz de convertir un halógeno en nitrato y se lleva a cabo utilizando nitrato de plata (AgNO₃), nitrato de t-butilamonio (Bu₄NNO₃), etc., en presencia de cloroformo, acetonitrilo, una mezcla de acetonitrilo y solución acuosa o diclorometano, todos los cuales son disolventes que no afectan la reacción. La reacción de nitrosación puede utilizar un compuesto capaz de convertir halógeno en nitrosato, asimismo, y se lleva a cabo preferentemente utilizando nitrito de plata (AgNO₂) o nitrito sódico (NaNO₂) en presencia de cloroformo, acetonitrilo, una mezcla de acetonitrilo y solución acuosa, solución acuosa o diclorometano, que son también disolventes que no afectan la reacción. La temperatura de la reacción no está limitada en particular, pero la reacción puede ser llevada a cabo en general en condiciones de temperatura fría o temperatura elevada, siendo llevada a cabo preferentemente a temperatura ambiente.

Otra forma de conseguir el compuesto de fórmula (IIa) es la siguiente: la reacción del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (VI) se lleva a cabo para conseguir un compuesto de fórmula (VII) y a continuación se consigue la conversión del compuesto de fórmula (VII) al compuesto de fórmula (IIa). La reacción del compuesto de fórmula (III) y el compuesto de fórmula (VI) se llevan a cabo en presencia de un agente de acoplamiento tal como hidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida(EDCI), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o 1,3-diciclohexil carbodiimida(DCC). Esta reacción puede ser llevada a cabo sin base, pero en general con una base tal como 4-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, dietilisopropilamina, N-metilmorfolina o dimetilfenilamina, etc., que se pueden utilizar en una reacción de amidación en un disolvente que no tenga efectos negativos en la reacción, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilformamida, diclorometano, etc. La temperatura de la reacción no está limitada en particular, pero en general, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura baja o a temperatura alta, siendo llevada a cabo preferentemente a temperatura ambiente. La conversión directa del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (IIa) se consigue por reacción de alcohol con trifenilfosfina (PPh₃), N-bromosuccinimida (NBS) y nitrato de plata o nitrito de plata. La reacción es llevada a cabo en el disolvente que no tiene efecto en la reacción, tal como cloroformo, acetonitrilo, diclorometano, una mezcla de acetonitrilo y diclorometano, etc. La temperatura de reacción no está limitada en particular, pero la reacción es llevada a cabo de manera general a temperatura baja o a temperatura ambiente. Otra forma para la conversión del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (IIa) es la siguiente: conversión del compuesto de fórmula (VII), al compuesto de halógeno de fórmula (V) que se consigue en primer lugar y luego conversión del mismo en el compuesto de fórmula (IIa) que se consigue nuevamente. En este momento, la conversión en compuesto de halógeno es llevada a cabo utilizando un reactivo que convierte en general el grupo hidroxilo en halógeno, por ejemplo, tribromofosfina, tetrabromometano, etc. en presencia de cloroformo, acetonitrilo, diclorometano, etc. que son disolventes que no tienen efecto negativo en la reacción. La temperatura de la reacción no está particularmente limitada pero en general la reacción se lleva a cabo a temperatura baja o a temperatura ambiente.

Los procedimientos para la preparación del compuesto de fórmula (IIb) del método 1 de la presente invención son los siguientes: se consigue la conversión de hidrógeno incluido en el alcohol de fórmula (VII) en grupo cedente, tal como mesilato, tosilato o triplato, seguido de reacción con tioacetato potásico, para conseguir un compuesto de éster de tioacetato. La hidrólisis del compuesto en presencia de una base se consigue para conseguir el compuesto de fórmula (VIII). En este momento, se selecciona una base entre las bases en general que son capaces de hidrolizar un compuesto de éster, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico o trimetóxido sódico. Y se prefiere como disolvente una solución de alcohol, tal como metanol o etanol para la reacción. La temperatura de la reacción no está limitada en particular, sino que la reacción en general puede ser llevada a cabo a una temperatura baja o a temperatura elevada, siendo llevada a cabo preferentemente a temperatura ambiente. La reacción del compuesto de fórmula (VIII) con nitrito sódico en condiciones ácidas conduce a la conversión del compuesto al compuesto nitrosotio de fórmula (IIb). Se selecciona un disolvente para la reacción entre el grupo que comprende metanol, etanol, acetonitrilo, una mezcla de acetonitrilo y solución acuosa o diclorometano, etc., que no afectará la reacción. La temperatura de reacción no está limitada en particular sino que la reacción puede ser llevada a cabo en general en condiciones de temperatura baja o temperatura alta, siendo llevada a cabo preferentemente a temperatura ambiente.

<Método 2>

De acuerdo con el método 2 de la presente invención, se preparan compuestos de fórmulas (IIc) y (II d). Particularmente, en la etapa 1, la reacción del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (IX) se lleva a cabo para conseguir el compuesto de fórmula (X). Esta reacción es llevada a cabo de manera análoga al procedimiento descrito en el método 1, en el que la conversión del compuesto de fórmula (III) al compuesto de fórmula (V) se ha conseguido por reacción de amidación.

En la etapa (2), la conversión del compuesto de fórmula (X) preparado en la etapa 1 al compuesto de fórmula (IIc) es llevada a cabo por reacción de nitración junto con una reacción de nitrosación. Esta reacción es llevada a cabo de manera análoga al procedimiento descrito en el método 1 en el que se consiguió la conversión del compuesto de fórmula (V) al compuesto de fórmula (IIa).

Otra forma de conseguir el compuesto de fórmula (IIc) es la siguiente: la reacción del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (XI) se lleva a cabo para conseguir el compuesto de fórmula (XII) y a continuación se lleva a cabo la conversión del compuesto de fórmula (XII) al compuesto de fórmula (IIc). La reacción del compuesto de fórmula (XI) con el compuesto de fórmula (III) es llevada a cabo de manera análoga al procedimiento descrito en el método 1, en el que la conversión del compuesto de fórmula (III) al compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo por la reacción de amidación. La conversión del compuesto de fórmula (XII) al compuesto de fórmula (IIc) se consigue bajo las mismas condiciones previstas para la conversión de un compuesto de fórmula (VII) a un compuesto de fórmula (IIa) en el método 1.

La conversión del compuesto de fórmula (XII) en el compuesto de fórmula (II d) se consigue en las mismas condiciones previstas para la conversión del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (IIb) del método 1.

<Método 3>

De acuerdo con el método 3 de la presente invención, se preparan los compuestos de fórmulas (IIe) y (II f). En particular, en la etapa 1 se lleva a cabo la reacción del compuesto de fórmula (XIV) con el compuesto de fórmula (IV) para conseguir el compuesto de fórmula (XV). La reacción en este método es una reacción de esterificación del alcohol ($X_2=O$) o tioalcohol ($X_2=S$) con un haluro de acilo o tioacilo que lleva a cabo en presencia de una base que es en general aceptable para la reacción de esterificación. Son bases preferentes piridina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, dietilisopropilamina, 2,6-lutidina, hidruro sódico (NaH), carbonato de cesio o hidróxido sódico y se pueden utilizar junto con un catalizador de transferencia de fase, tal como cloruro de benciltriethylamonio. Asimismo, la reacción anterior es llevada a cabo preferentemente en un disolvente que no tiene efectos negativos en la reacción, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dietileter, tolueno, dimetilformamida, acetonitrilo o una solución acuosa. La temperatura de reacción no está limitada en particular, pero de manera general la reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura baja o a una temperatura elevada, siendo llevada a cabo preferentemente a temperatura ambiente.

En la etapa 2, la conversión del compuesto de fórmula (XV) preparado en la etapa 1 en el compuesto de fórmula (IIe) es llevada a cabo por la reacción de nitración, junto con la reacción de nitrosación. Esta reacción es llevada a cabo de manera análoga al procedimiento descrito en el método 1, en el que se llevó a cabo la conversión del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (IIa).

Otra manera de conseguir el compuesto de fórmula (IIe) es la siguiente: la reacción del compuesto de fórmula (XIV) con el compuesto de fórmula (VI') que tiene un grupo protector en grupo alcohol es llevada a cabo para conseguir el compuesto de fórmula (XVII), seguido de la reacción de desprotección para conseguir el compuesto de fórmula (XVIII). Se consigue la conversión del compuesto resultante en el compuesto de fórmula (IIe). La reacción del compuesto de fórmula (XIV) con el compuesto de fórmula (VI') se procesa por reacción de esterificación de alcohol ($X_2=O$) o tioalcohol ($X_2=S$) y ácido carboxílico o ácido tiocarboxílico. La reacción es llevada a cabo en solución acuosa suplementada con un ácido, tal como un ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido dodecilbensulfónico o ácido p-toluensulfónico a temperatura ambiente o a temperatura elevada o en las mismas condiciones previstas para la conversión del compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (VII) del método 1. Otra reacción de esterificación es llevada a cabo por la reacción de Misunobu utilizando trifenilfosfina y dietil azodicarboxilato en un disolvente que no afecta a la reacción. El disolvente es seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dietil éter, tolueno o acetonitrilo. La temperatura de la reacción no está limitada de manera particular pero la reacción es llevada a cabo a temperatura baja o a temperatura ambiente. La reacción de protección y desprotección del grupo alcohol es llevada a cabo por un método conocido en síntesis general orgánica.

La reacción del compuesto de fórmula (XIV) con el compuesto de fórmula (XVI) es llevada a cabo para conseguir el compuesto de fórmula (XVIII) de manera análoga al procedimiento descrito en el método 3, en el que se consiguió la conversión del compuesto de fórmula (XIV) en el compuesto de fórmula (XV).

La conversión del compuesto de fórmula (XVIII) en el compuesto de fórmula (Ile) es llevada a cabo en las mismas condiciones previstas para la conversión del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (IIa) en el método 1.

5 La conversión del compuesto de fórmula (XVIII) en el compuesto de fórmula (IIf) es llevada a cabo en las mismas condiciones previstas para la conversión del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (IIb) en el método 1.

10 <Método 4>

De acuerdo con el método 4 de la presente invención se preparan los compuestos de fórmula (IIg) y (IIh). En particular, en la etapa 1 se lleva a cabo la reacción del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (XX) para conseguir el compuesto de fórmula (XXI).

15 Cuando el compuesto de fórmula (IIg) es sulfonilamida ($n_6=1$), la reacción del compuesto de fórmula (III) con sulfonilhaluro de fórmula (XX) se lleva a cabo sin base o con una base que es aplicable a la reacción de amidación, por ejemplo, piridina, trietilamina, dietilisopropilamina, N-metilmorfolina o dimetilfenilamina en un disolvente que no tiene efectos negativos en la reacción, tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dietileter, tolueno o dimetilformamida. La temperatura de la reacción no está limitada de manera específica, pero de manera general la reacción se puede llevar a cabo a temperatura baja o a temperatura elevada, siendo realizada preferentemente a temperatura ambiente.

20 Cuando el compuesto de fórmula (IIg) es sulfonilamida ($n_8=2$), la reacción del compuesto de fórmula (III) con sulfonilhaluro de fórmula (XX) se lleva a cabo sin base o con una base que es aplicable a la reacción de amidación en general, por ejemplo, piridina, trietilamina, dietilisopropilamina, N-metilmorfolina, hidróxido sódico, carbonato sódico o carbonato potásico, en un disolvente que no tiene efectos negativos en la reacción, tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dietileter, tolueno o dimetilformamida. La temperatura de la reacción no está limitada de manera específica, pero de manera general la reacción se puede llevar a cabo a temperatura baja o a temperatura elevada, siendo realizada preferentemente a temperatura ambiente.

30 En la etapa 2, la conversión del compuesto de fórmula (XXI) preparado en la etapa 1 en el compuesto de la fórmula (IIg) es llevada a cabo en las mismas condiciones previstas para la conversión del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (IIa) del método 1.

35 La conversión del compuesto de fórmula (XXI) en el compuesto de fórmula (IIh) se lleva a cabo con las mismas condiciones previstas para la conversión del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (IIb) en el método 1.

40 <Método 5>

De acuerdo con el método 5 de la presente invención, los compuestos de fórmula (III) y (IIj) son preparados del modo siguiente. En la etapa 1 se lleva a cabo la reacción del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (XXIII) que tiene un grupo protector del grupo alcohol, seguido de la reacción de desprotección. Se lleva a cabo la conversión del compuesto de fórmula (XXIV) resultado de la reacción anterior en el compuesto de fórmula (IIi). En este momento se lleva a cabo la reacción del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (XXIII) utilizando un agente de acoplamiento, tal como dicloruro de carbonilo, trifosgeno, di-t-butil dicarbonato o 1,1'-carbonil diimidazol etc. La reacción puede ser llevada a cabo sin base o con una base que es en general aceptable para la reacción de amidación, por ejemplo, piridina, trietilamina, dietilisopropilamina, N-metilmorfolina o dimetilfenilamina, en un disolvente que no tiene efecto negativo en la reacción, tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dietil éter, etanol o dimetilformamida. La temperatura de la reacción no tiene un límite específico, pero en general la reacción es llevada a cabo a una temperatura baja o a temperatura ambiente. Se lleva a cabo una reacción de desprotección por un método conocido en síntesis orgánica general.

55 En la etapa 2, la conversión del compuesto de fórmula (XXIV) preparado en la etapa 1 en el compuesto de fórmula (IIi) se lleva a cabo bajo las mismas condiciones previstas para la conversión del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (IIa) en el método 1.

60 La conversión del compuesto de fórmula (XXIV) en el compuesto de fórmula (IIj) se lleva a cabo en las mismas condiciones previstas para la conversión del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (IIb) del método 1.

<Método 6>

65 De acuerdo con el método 6 de la presente invención, los compuestos de fórmula (IIk) y (III) son preparados del modo siguiente. En la etapa 1 se lleva a cabo la reacción del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de

fórmula (XXVI) que tiene un grupo protector del grupo alcohol, seguido de la reacción de desprotección. A continuación se lleva a cabo la conversión del compuesto resultante de fórmula (XXVII) en el compuesto de fórmula (IIk). En este momento, se lleva a cabo la reacción del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (XXVI) sin base o con una base que es en general aceptable para la reacción de amidación, por ejemplo, piridina, trietilamina, dietilpropilamina o n-metilmorfolina, etc. en un disolvente que no tiene efecto negativo en la reacción, tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dietileter, benceno, acetonitrilo, etc. La temperatura de la reacción no tiene un límite específico, pero en general la reacción es llevada a cabo a una temperatura baja o a temperatura ambiente. La reacción de protección y desprotección del grupo alcohol es llevada a cabo por métodos conocidos en síntesis orgánica general.

En la etapa 2, la conversión del compuesto de fórmula (XXVII) preparado en la etapa 1 en el compuesto de fórmula (IIk) se lleva a cabo bajo las mismas condiciones previstas para la conversión del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (IIa) en el método 1.

La conversión del compuesto de fórmula (XXVII) en el compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo en las mismas condiciones previstas para la conversión del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (IIb) del método 1.

<Método 7>

De acuerdo con el método 7 de la presente invención, los compuestos de fórmula (IIm) y (IIn) son preparados a partir del compuesto de fórmula (XXIX) de forma análoga al procedimiento descrito en el método 3.

<Método 8>

De acuerdo con el método 8 de la presente invención, los compuestos de fórmula (IIo) y (IIp) son preparados del modo siguiente. En la etapa 1 se lleva a cabo la reacción del compuesto de fórmula (XXIX) con el compuesto de fórmula (IX') para conseguir un compuesto de fórmula (XXXIV). Esta reacción es llevada a cabo por una reacción de eterificación de alcohol ($X_2=O$) o tioalcohol ($X_2=S$) con alquilhaluro en presencia de una base aceptable para la reacción de eterificación. Como base adecuada para dicho objetivo son preferibles hidruro sódico (NaH), butóxido de t-potasio (t-BuOK), n-BuLi, hidróxido sódico, hidróxido potásico y un catalizador de transferencia de fase tal como cloruro de benciltriethylamonio, etc. o un éter corona. La reacción es llevada a cabo preferentemente en un disolvente que no tiene efectos negativos en la reacción, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dietileter, tolueno, dimetilformamida, solución acuosa, dimetilsulfóxido o benceno, etc. La temperatura de la reacción no está limitada de modo específico pero en general la reacción puede ser llevada a cabo a temperatura baja o a temperatura elevada, siendo llevada a temperatura baja o a temperatura ambiente.

En la etapa 2, la conversión del compuesto de fórmula (XXXIV) preparada en la anterior etapa 1 en el compuesto de fórmula (IIo) se consigue mediante reacción de nitración o reacción de nitrosación. Esta reacción es llevada a cabo de forma análoga al proceso descrito en el método 1, en el que se llevó a cabo la conversión del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (IIa).

Otra forma de preparar el compuesto de fórmula (IIo) es la siguiente. Se lleva a cabo la reacción del compuesto de fórmula (XXIX) con el compuesto de fórmula (XI') que tiene un grupo protector del grupo alcohol, seguido de la reacción de desprotección para conseguir el compuesto de fórmula (XXXV). Se consigue la conversión del compuesto de fórmula (XXXV) en el compuesto de fórmula (IIo). La reacción del compuesto de fórmula (XXIX) con el compuesto de fórmula (XI') se lleva a cabo en las mismas condiciones indicadas para la conversión del compuesto de fórmula (XXIX) en el compuesto de fórmula (XXXIV) conseguida por reacción de eterificación en el método 8.

La conversión del compuesto de fórmula (XXXV) en el compuesto de fórmula (IIo) se lleva a cabo en las mismas condiciones previstas para la conversión del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (IIa) en el método 1.

La conversión del compuesto de fórmula (XXXV) en el compuesto de fórmula (IIp) se lleva a cabo en las mismas condiciones previstas para la conversión del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (IIb) en el método 1.

Los compuestos objetivos indicados en las reacciones anteriores se pueden separar y purificar por métodos generales, tales como cromatografía de columna, recristalización, etc.

La presente invención da a conocer también un compuesto farmacéutico que contiene derivados tricíclicos representados por la <Fórmula 1> o sales farmacéuticamente aceptables de la misma como ingrediente efectivo.

Los derivados tricíclicos, según la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos muestran una citotoxicidad muy fuerte con respecto a las líneas celulares del cáncer, pero tienen mucha menos toxicidad con respecto a animales de prueba que las inyecciones de colquicina o taxol.

5 Cuando se administraron derivados tricíclicos según la presente invención a ratones naturales BALB/c trasplantados con la línea celular de cáncer de pulmón humano NCI-H460, las dimensiones y peso del tumor disminuyeron notablemente en proporción a la dosis.

10 Los derivados tricíclicos de la presente invención tienen también una fuerte actividad de antiangiogénesis en células HUVEC.

15 Por lo tanto, los derivados tricíclicos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser utilizados de manera efectiva como agente anticanceroso, agente antiploriferación o como inhibidor de angiogénesis.

La composición de la presente invención puede incluir, de manera adicional, además de derivados tricíclicos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como mínimo, uno de los ingredientes activos que tienen igual o similar función que los mencionados derivados tricíclicos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Dichos derivados tricíclicos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar por vía oral o parenteral y se pueden preparar en formas generales de formulación farmacéutica. Los derivados tricíclicos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden preparar para administración oral o parenteral mezclándolos con cargas de utilización general, extendedores, aglomerantes, agente humectantes, desintegrantes, diluyentes tales como tensoactivos o excipientes. Son formulaciones sólidas para administración oral las tabletas, pastillas, polvos, gránulos y cápsulas. Estas formulaciones sólidas son preparadas por mezcla de uno o varios excipientes adecuados, tales como almidón, carbonato cálcico, sacarosa, lactosa y gelatina, etc. Excepto para los excipientes simples, se pueden utilizar lubricantes, por ejemplo estearato magnésico, talco, etc. Las formulaciones líquidas para administraciones orales son suspensiones, soluciones, emulsiones y jarabes y las formulaciones antes mencionadas pueden contener varios excipientes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromáticos y conservantes, además de simples diluyentes utilizados de manera general, tal como agua y parafina líquida. Las formulaciones para administración parenteral son soluciones acuosas esterilizadas, excipientes insolubles en agua, suspensiones, emulsiones, agentes liofilizados y supositorios. Los excipientes insolubles en agua y las suspensiones pueden contener, además del compuesto o compuestos activos, propileno glicol, polietileno glicol, agentes vegetales, tales como aceite de oliva, etilolatos inyectables tipo éster, etc. Los supositorios pueden contener witepsol, macrogol, tween 61, manteca de cacao, manteca de laurina, glicerol y gelatina.

40 El compuesto de la presente invención puede ser preparado para administración oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o inyección local) y la dosificación es determinada por el peso, edad, sexo, estado de salud y dieta del paciente y método de administración, tasa de excreción y gravedad de la enfermedad. La dosis efectiva preferible de los derivados tricíclicos de la presente invención es de 3~300 mg/kg (peso corporal) y la frecuencia de administración es de una vez o varias veces al día.

EJEMPLOS

45 Realizaciones prácticas y actualmente preferentes de la presente invención son ilustrativas, tal como se muestra en los siguientes ejemplos.

50 No obstante, la presente invención no está limitada a los siguientes ejemplos.

El compuesto 7-deacetilcolquicina utilizado en los siguientes ejemplos fue preparado por el método descrito en [EP 0493064; Synthetic Communications 1997, 27(2), 293-296].

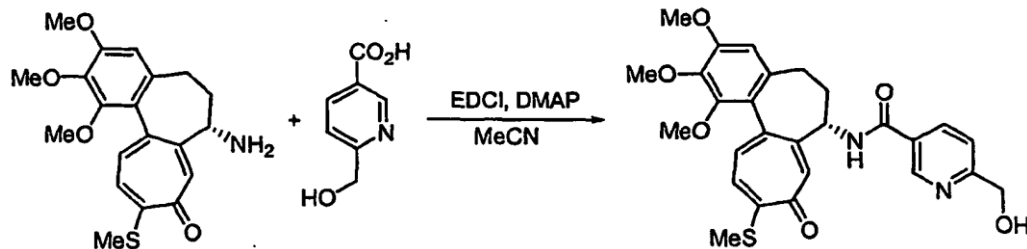
55 El compuesto 7-amino-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-6,7-dihidro-5H-benzo[a]heptalen-9-ona fue preparado por el método descrito en (WO 9421598; Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol 5, No. 12, pp 2277-2282, 1997).

El compuesto tiodemcolcina fue preparado por el método descrito en (J. Med. Chem, 1985, 28, 1204-1208).

60 Los compuestos (7S)-7-amino-3-ciclopentiloxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-6,7-dihidro-5H-benzo[a]heptalen-9-ona, (7S)-7-amino-3-isopropoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-6,7-dihidro-5H-benzo[a]heptalen-9-ona, (7S)-7-amino-3-etoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-6,7-dihidro-5H-benzo[a]heptalen-9-ona fueron preparados por el método descrito en (WO 9611184).

Ejemplo 1: Preparación de 6-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-nicotinamida

<Etapa 1> Preparación de 6-hidroximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-nicotinamida

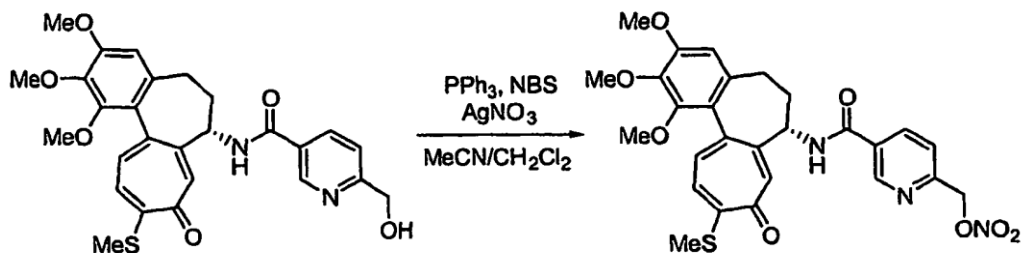


10 El ácido 6-Hidroximetil-nicotínico fue sintetizado por el método descrito en (Bioorg. Med. Chem. Lett, 1996, 6, 3025-3028).

15 A una solución de 7-amino-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-6,7-dihidro-5H-benzo[a]-heptalen-9-ona (300 mg, 0,80 mmol), ácido 6-hidroximetilnicotínico (135 mg, 0,88 mmol) y DMAP (60 mg, 0,48 mmol) en 10 ml de acetonitrilo se le añadió EDCI (308 mg, 1,60 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua para enfriar la reacción, y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo:metanol = 8:1), proporcionando 244 mg (rendimiento: 60%, sólido de color amarillo) del compuesto objetivo.

20 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ2,07-2,15(m, 1H), 2,31-2,44(m, 2H), 2,45(s, 3H), 2,56-2,59(m, 1H), 3,75(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,97(s, 3H), 4,66(q, J=10,2Hz, 2H), 4,90-4,93(m, 1H), 6,56(s, 1H), 7,13(t, J=9,1Hz, 2H), 7,40(d, J=10,2Hz, 1H), 7,52(s, 1H), 8,15(dd, J=2,2, 5,8Hz, 1H), 8,80(d, J=6,9Hz, 1H), 8,96(s, 1H)

<Etapa 2> Preparación de 6-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-nicotinamida



30 El compuesto (100 mg, 0,19 mmol) preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y trifetilfosfina (57 mg, 0,21 mmol) se disolvieron en acetonitrilo/diclorometano (1,25 ml/0,5 ml), NBS (42 mg, 0,23 mmol) del mismo fue añadido a -35°C. La mezcla de reacción fue agitada durante 20 minutos. Posteriormente, nitrato de plata (40 mg, 0,23 mmol) del mismo fue añadido lentamente gota a gota a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua para enfriar la reacción, y la capa acuosa fue extraída con cloroformo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (cloroformo:metanol = 10:1), proporcionando 18 mg (rendimiento: 35%, sólido de color amarillo) del compuesto objetivo.

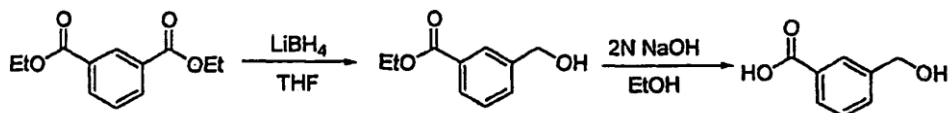
35 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ2,09-2,13(m, 1H), 2,31-2,43(m, 2H), 2,46(s, 3H), 2,55-2,64(m, 1H), 3,75(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,97(s, 3H), 4,93-4,98(m, 1H), 5,50(s, 2H), 6,56(s, 1H), 7,16(t, J=10,9Hz, 1H), 7,26(d, J=8,8Hz, 1H), 7,40 (d, J=10,6Hz, 1H), 7,59(s, 1H), 8,27(dd, J=2,2, 5,8Hz, 1H), 8,77(d, J=7,3Hz, 1H), 9,08(s, 1H)

Ejemplo 2, Ejemplos de referencia 3 y 4

45 Los compuestos del ejemplo 2 y de los ejemplos de referencia 3 y 4 fueron sintetizados de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1, y los intermedios fueron preparados por el método descrito a continuación.

<Intermedio 1> Preparación del ácido 5-hidroximetil-furan-2-carboxílico

Se sintetizó el ácido 5-Hidroximetil-furan-2-carboxílico por el método descrito en (Helv. Chim. Acta, 1926, 9, 1068).

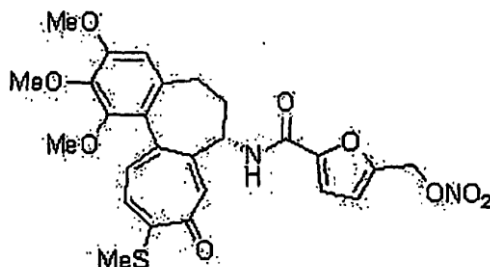
5 <Intermedio 2> Preparación del ácido 3-hidroximetilbenzoico

10 Se disolvió dietiléster del ácido isoftálico (9,100 g, 40,95 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Posteriormente, borhidruro de litio (11,26 ml, 22,52 mmol, solución tetrahidrofurano 2M) del mismo fue añadido lentamente gota a gota, y la mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 3 horas. Se añadió agua para enfriar la reacción, y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato magnésico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo = 2:1), proporcionando 5,76 g (rendimiento: 77,1%, líquido incoloro) de etiléster del ácido 3-hidroximetilbenzoico.

15 Se disolvió el compuesto éster (1,317 g, 7,311 mmol) preparado anteriormente en etanol (6 ml). Posteriormente, una solución acuosa de 2N NaOH (11,0 ml, 21,93 mmol) del mismo fue añadida lentamente gota a gota, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue neutralizada con 1% de solución acuosa de HCl, extraída con acetato de etilo, y lavada con solución de NaCl saturada. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato magnésico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo:alcohol metilo = 5:1), proporcionando 1,03 g (rendimiento: 99,2%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

25 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 4,66(s, 2H), 7,44 (t, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 7,58(d, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 7,92(d, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 8,04(s, 1H)

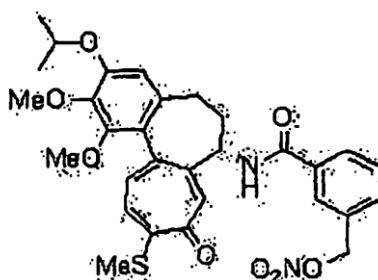
30 Ejemplo 2: [(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzof[a]heptalen-7-il]-amida del ácido 5-nitroximetil-furan-2-carboxílico



35 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 2,37-2,51(m, 3H), 2,46(s, 3H), 2,61-2,92(m, 1H), 3,74(s, 3H), 3,93(s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,82-4,85(m, 1H), 4,85(d, $J=13,2\text{Hz}$, 1H), 4,90(d, $J=13,2\text{Hz}$, 1H), 6,39(s, 1H), 6,58(s, 1H), 6,64(s, 1H), 7,16 (d, $J=10,6\text{Hz}$, 1H), 7,42(d, $J=10,2\text{Hz}$, 1H), 7,72(s, 1H), 8,99(s, 1H)

Ejemplo de referencia 3:

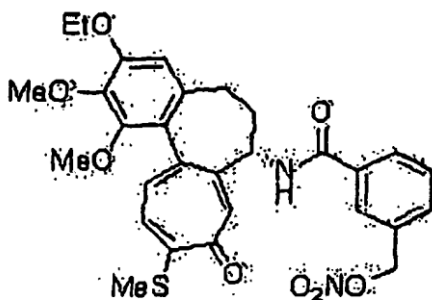
40 N-[(7S)-3-isopropoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzof[a]heptalen-7-il]-3-nitroximetil-benz amida



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ1,42(t, J=6,6Hz, 6H), 2,22-2,27(m, 1H), 2,34-2,49(s, 2H), 2,54-2,57(m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,96(s, 3H), 4,59-4,63 (m, 1H), 4,93-4,97(m, 1H), 5,23(q, J=13,0Hz, 2H), 6,56(s, 1H), 7,15 (d, J=10,6Hz, 1H), 7,18-7,25(m, 1H), 7,33(d, J=8,0Hz, 2H), 7,46(d, J=10,2Hz, 1H), 7,64(s, 1H), 7,71(d, J=8,0Hz, 1H), 7,88(s, 1H), 8,40(s, 1H)

Ejemplo de referencia - 4:

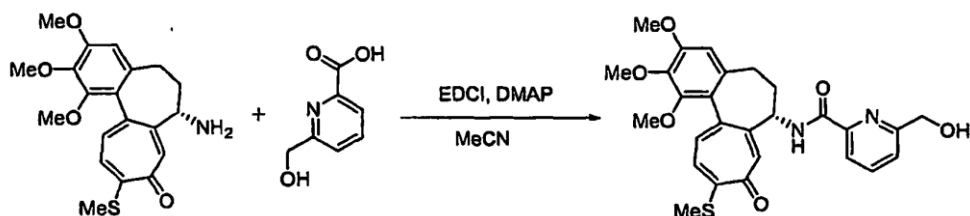
N-[(7S)-3-etoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il]-3-nitrooximetil-benzamida



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ1,49(t, J=6,9Hz, 3H), 2,17-2,24(m, 1H), 2,34-2,47(m, 2H), 2,45(s, 3H), 2,49-2,58 (m, 1H), 3,75(s, 3H), 3,97(s, 3H), 4,12-4,15(m, 2H), 4,89-4,96(m, 1H), 5,24(q, J=12,0Hz, 2H), 6,56(s, 1H), 7,15(d, J=10,2Hz, 1H), 7,21-7,25(m, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,41(d, J=10,6Hz, 1H), 7,60(s, 1H), 7,71(d, J=7,3Hz, 1H), 7,78(s, 1H), 8,23(s, 1H)

Ejemplo 5: Preparación de [(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il]-amida del ácido 6-nitrooximetil-piridin-2-carboxílico

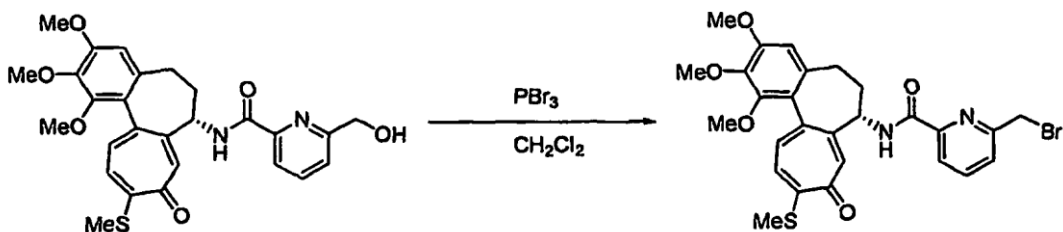
<Etapa 1> Preparación de [(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il]-amida del ácido 6-hidroximetil-piridin-2-carboxílico



De acuerdo con un procedimiento similar al de la etapa 1 del ejemplo 1, utilizando ácido 6-hidroximetil-piridin-2-carboxílico (23 mg, 0,17 mmol), se obtuvieron 35 mg (rendimiento: 53%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ2,45(s, 3H), 2,33-2,50(m, 3H) 2,52-2,73(m, 1H), 3,75(s, 3H), 3,92(s, 3H), 3,97(s, 3H), 4,28(d, J=14Hz, 1H), 4,44(d, J=14Hz, 1H) 4,86-4,92(m, 1H), 6,57(s, 1H), 7,13(d, J=10,4Hz, 1H), 7,37-7,48(m, 4H), 7,73(s, 1H), 9,80(d, J=8Hz, 1H)

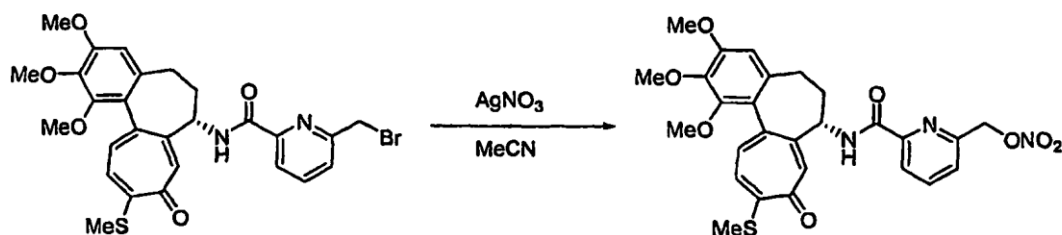
<Etapa 2> Preparación de [(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il]-amida del ácido 6-bromometil-piridin-2-carboxílico



Se disolvió un compuesto (50 mg, 0,098 mmol) preparado en la etapa 1 en diclorometano (6 ml). Posteriormente, tribromofosfina (PBr₃, 0,005 ml, 0,05 mmol) del mismo fue añadida lentamente gota a gota a 0°C, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió metanol para enfriar la reacción. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato magnésico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (cloroformo:metanol = 99:1), proporcionando 40 mg (rendimiento: 71%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ2,06-2,14(m, 1H), 2,33-2,41(m, 1H), 2,41(s, 3H), 2,46-2,54(m, 1H) 2,58-2,63(m, 1H), 3,72(s, 3H), 3,90(s, 3H), 3,95(S, 3H), 4,55(d, J=2,8Hz, 2H), 4,77-4,83(m, 1H), 6,57(s, 1H), 7,04(d, J=10,4Hz, 1H), 7,29(s, 1H), 7,31(d, J=10,4Hz, 1H), 7,58(d, J=7,6Hz, 1H), 7,78(t, J=7,6Hz, 1H), 7,90(d, J=8,0Hz, 1H), 8,53(d, J=7,6Hz, 1H)

<Etapa 3> Preparación de [(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il]-amida del ácido 6-nitrooximetil-piridin-2-carboxílico



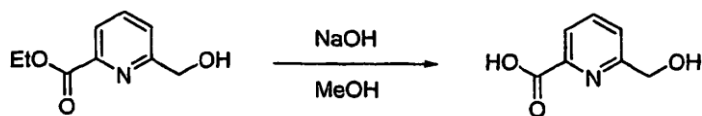
Se disolvió un compuesto (40 mg, 0,070 mmol) preparado en la etapa 2 en acetonitrilo (3ml). Posteriormente, nitrato de plata (23 mg, 0,14 mmol) del mismo fue añadido lentamente gota a gota, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción fue lavada con agua y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (cloroformo:metanol = 99:1), proporcionando 17 mg (rendimiento: 44,7%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ2,03-2,10(m, 1H), 2,33-2,41(m, 1H), 2,43(s, 3H), 2,46-2,54(m, 1H) 2,58-2,65(m, 1H), 3,73(s, 3H), 3,92(s, 3H), 3,95(S, 3H), 4,77-4,83(m, 1H), 5,63(d, J=3,2Hz, 2H), 6,58(s, 1H), 7,06(d, J=10,4Hz, 1H), 7,27(s, 1H), 7,31(d, J=10,4Hz, 1H), 7,53(d, J=7,6Hz, 1H) , 7,88(t, J=8,0Hz, 1H), 8,02(d, J=7,2Hz, 1H), 8,39(d, J=7,2Hz, 1H)

Ejemplos 6~24

Los compuestos de los ejemplos 6-24 fueron sintetizados de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 5, y los intermedios fueron preparados por el método descrito a continuación.

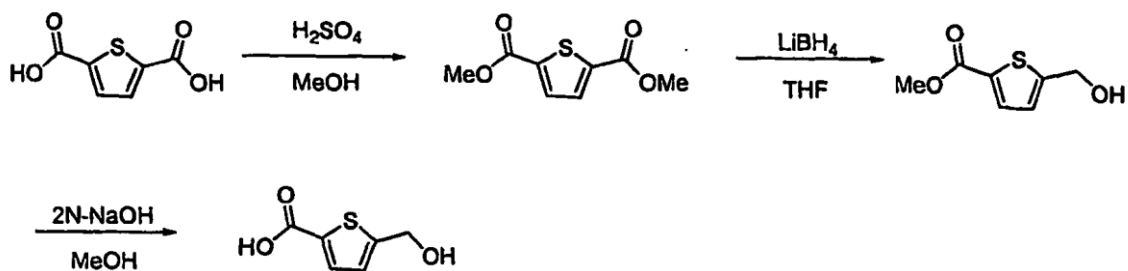
<Intermedio 3> Preparación del ácido 6-hidroximetil-piridin-2-carboxílico



Se disolvió etiléster del ácido 6-Hidroximetil-piridin-2-carboxílico (200 mg, 1.1 mmol) (J. Amer. Chem. Soc, 1982, 104, 2251-2257) en metanol (1 ml). Posteriormente, una solución acuosa de 2N NaOH (1 ml) del mismo fue añadida lentamente gota a gota, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue acidificada (f=3) con 2N HCl. Se concentró disolvente a presión reducida, a continuación, se disolvió en metanol y se filtró. El filtrado fue concentrado a presión reducida proporcionando 150 mg (rendimiento: 89%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ5,05 (s, 2H), 8,34 (d, J=8,0Hz, 1H), 8,47(d, J=8,0Hz, 1H) 8,73(d, J=8,0Hz, 1H)

<Intermedio 4> Preparación del ácido 5-hidroximetil-tiofen-2-carboxílico



- 5 Se disolvió ácido tiofen-2,5-dicarboxílico (4 g, 23,3 mmol) en metanol (300ml). Una cantidad catalítica de ácido sulfúrico fue añadida lentamente en el mismo. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo proporcionando 3,8 g (rendimiento: 81,7%, sólido blanco) de dimetiléster del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico. Se disolvió dimetiléster del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico (3,7 g, 18,84 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a temperatura ambiente bajo a atmosfera de nitrógeno. Una solución de borhidruro de litio en tetrahidrofurano de 2,0M (5,5 ml, 11 mmol) fue añadida lentamente en el mismo a 0°C. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 3 horas proporcionando 2,1 g (rendimiento: 64,7%, sólido blanco) de metiléster del ácido 5-hidroxiometil-tiofen-2-carboxílico.
- 10 Se disolvió metiléster del ácido 5-Hidroxiometil-tiofen-2-carboxílico (2,1 g, 12,2 mmol) en metanol (20 ml). Una solución acuosa de 2N NaOH (15ml) fue añadida lentamente en el mismo. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora proporcionando 1,75 g (rendimiento: 89%, sólido blanco) del compuesto objetivo.
- 15 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3,90 (Br, 1H), 4,79(d, J=0,8Hz, 2H), 6,97(d, J=4Hz, 1H), 7,66(d, J=4Hz, 1H)

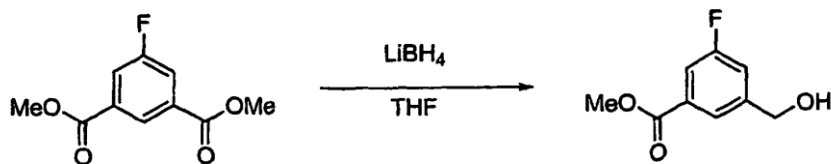
<Intermedio 5> Preparación de ácido 2-fluoro-3-hidroxiometil-benzoico



- 20 Se disolvió ácido 2-fluoroisoftálico (3 g, 16,3 mmol) (J. Amer. Chem. Soc., 1943, 65, 2308) en metanol (150 ml). Una cantidad catalítica de ácido sulfúrico fue añadida lentamente en el mismo. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo El resultado fue concentrado a presión reducida para eliminar el disolvente, y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue lavada con carbonato sódico saturado, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo:hexano = 1:2), proporcionando 3,1 g (rendimiento: 88%, sólido blanco) de dimetiléster del ácido 2-fluoro-isoftálico. Se disolvió dimetiléster del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico (3,1 g, 14,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a temperatura ambiente bajo a atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente una solución de borhidruro de litio en tetrahidrofurano de 2.0M (4,4 ml, 8,7 mmol) en el mismo a 0°C. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante
- 25 3 horas. La mezcla de reacción fue acidificada con una solución acuosa de 1N HCl, concentrada a presión reducida para eliminar el disolvente, y extraída con cloroformo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y el disolvente fue concentrado a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (diclorometano:metanol = 99:1), proporcionando 1,5 g (rendimiento: 58%, sólido blanco) de metiléster del ácido 2-fluoro-3-hidroxiometil-benzoico. Se disolvió metiléster del ácido 2-fluoro-3-hidroxiometil-benzoico (1,3 g, 7,6 mmol) en metanol (20 ml). Se añadió lentamente solución acuosa de 2N NaOH (14 ml) en el mismo. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue acidificada (pH=3) con 2N HCl. Se concentró el disolvente a presión reducida, a continuación, se disolvió en metanol y se filtró. El filtrado fue concentrado a presión reducida proporcionando 1,15 g (rendimiento: 88%, sólido blanco) del compuesto objetivo.
- 30 35 40 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 4,58 (d, J=5,2Hz, 2H), 5,37(t, J=5,2Hz, 1H) 7,28(t, J=8Hz, 1H), 7,68(1, J=8Hz, 1H), 7,74(t, J=8Hz, 1H)

<Intermedio 6> Preparación del ácido 3-fluoro-5-hidroxiometil-benzoico

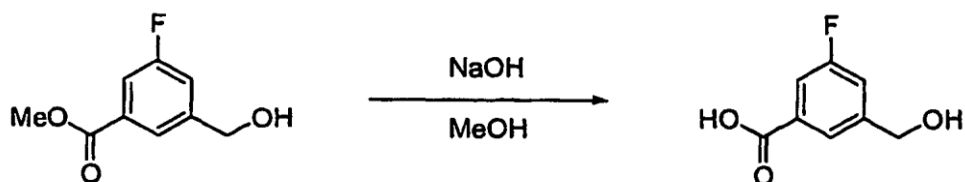
- 45 <Etapa 1> Preparación de metiléster del ácido 3-fluoro-5-hidroxiometil-benzoico



Se disolvió dimetilester del ácido 5-fluoroisoftálico (1,6 g, 7,54 mmol) (J. Org. Chem; 1969, 34, 1960-1961) en tetrahidrofurano (15 ml). Posteriormente, una solución de 2.0 M borhidruro de litio en tetrahidrofurano (2,6 ml, 5,27 mmol) del mismo fue añadida lentamente gota a gota a 0°C, y la mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción fue acidificada con solución acuosa de 1N HCl, concentrada a presión reducida para eliminar el disolvente, y extraída con cloroformo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (diclorometano:metanol = 99:1), proporcionando 800 mg (rendimiento: 57%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3,92(d, J=1,6Hz, 3H), 4,75(d, J=4Hz, 2H), 7,29-7,32(m, 1H), 7,61(dd, J=9,2, 1,6Hz, 1H), 7,8(d, J=0,8Hz, 1H)

<Etapa 2> Preparación del ácido 3-fluoro-5-hidroximetil-benzoico

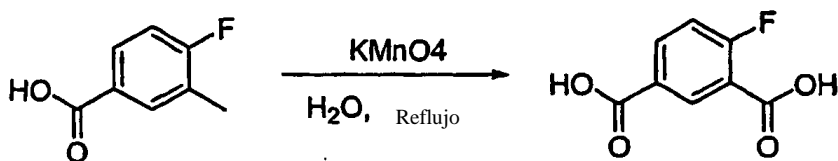


De acuerdo con un procedimiento similar al del método del intermedio 3, utilizando un compuesto preparado en la etapa 1, se obtuvieron 1,6 g (rendimiento: 94%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 4,66(d, J=0,8Hz, 2H), 7,33-7,36(m, 1H), 7,56-7,59(m, 1H), 7,83-7,84(m, 1H)

<Intermedio 7> Preparación del ácido 4-fluoro-3-hidroximetil-benzoico

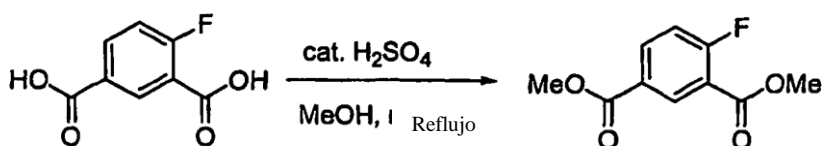
<Etapa 1> Preparación del ácido 4-fluoro-isoftálico



Se disolvieron ácido 4-fluoro-3-metil-benzoico (2,52 g, 16,346 mmol) y permanganato potásico (10,33 g, 65,382 mmol) en solución acuosa (300 ml), y la mezcla fue sometida a reflujo durante 1 día. La mezcla de reacción fue filtrada y la solución resultante fue enfriada a temperatura ambiente, a continuación se añadió una solución concentrada de HCl al mismo. El sólido producido fue calentado hasta que se fundió completamente. La temperatura fue bajada nuevamente a temperatura ambiente y a continuación el sólido fue filtrado, proporcionando 2,08 g (rendimiento: 69,1%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 7,32(dd, J=10,4, 8,6Hz, 1H), 8,21-8,25(m, 1H), 8,59(dd, J=7,0, 2,4Hz, 1H)

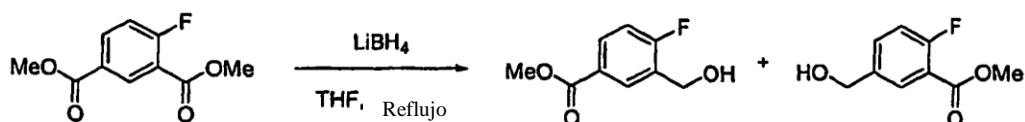
<Etapa 2> Preparación de dimetiléster del ácido 4-fluoro-isoftálico



Se disolvió un compuesto preparado en la etapa 1 (2,08 g, 11,29 mmol) en metanol (30 ml). A continuación, 10 gotas de ácido sulfúrico concentrado se añadieron en el mismo. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 1 día, neutralizada con solución acuosa de carbonato de hidrogeno sódico saturado, y extraída con cloroformo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y concentrada a presión reducida, proporcionando 2,21 g (rendimiento: 92,2%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 63,96(s, 3H), 3,97(s, 3H), 7,22(dd, J=10,3, 8,8Hz, 1H), 8,20-8,23(m, 1H), 8,64(dd, J=7,0, 2,2Hz, 1H)

10 <Etapa 3> Preparación de metiléster del ácido 4-fluoro-3-hidroximetil-benzoico y metiléster del ácido 2-fluoro-5-hidroximetil-benzoico



15 Se disolvió un compuesto preparado en la etapa 2 (104,5 mg, 0,493 mmol) en una solución de tetrahidrofurano (4 ml). A continuación, se añadió lentamente una solución de borhidruro de litio en tetrahidrofurano de 2M (0,123 ml, 0,246 mmol) en el mismo. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 1 día. La reacción fue enfriada en agua. A continuación, el pH fue ajustado a 5 con solución de 1M HCl a 0°C. Se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (hexano:etilacetato = 2:1), proporcionando metiléster del ácido 4-fluoro-3-hidroximetil-benzoico (45,4 mg, rendimiento: 50,1%, líquido incoloro) y metiléster del ácido 2-fluoro-5-hidroximetil-benzoico (15,4 mg, rendimiento: 17,0%, líquido incoloro).

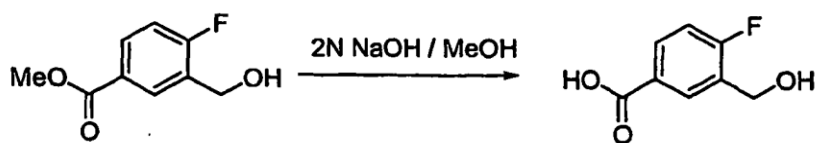
Metiléster del ácido 4-fluoro-3-hidroximetil-benzoico:

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2,73(t, J=5,1Hz, 1H), 3,90(s, 3H), 4,78(d, J=5,1Hz, 2H), 7,07(dd, J=9,2, 9,2Hz, 1H), 7,93-7,97(m, 1H), 8,14(dd, J=7,1, 2,2Hz, 1H)

Metiléster del ácido 2-fluoro-5-hidroximetil-benzoico:

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,96(t, J=4,4Hz, 1H), 3,94(s, 3H), 4,70(d, J=4,4Hz, 2H), 7,13(dd, J=10,6, 8,4Hz, 1H), 7,52-7,56(m, 1H), 7,92(dd, J=7,0, 2,2Hz, 1H)

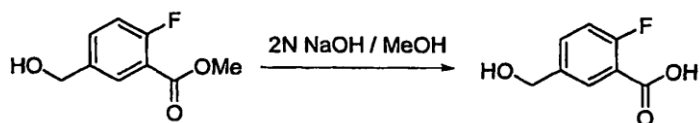
35 <Etapa 4> Preparación del ácido 4-fluoro-3-hidroximetil-benzoico



De acuerdo con un procedimiento similar al del método del intermedio 3, utilizando un compuesto preparado en la etapa 3 (1,074 g, 5,380 mmol), se obtuvo 0,906 g (rendimiento: 91,3%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

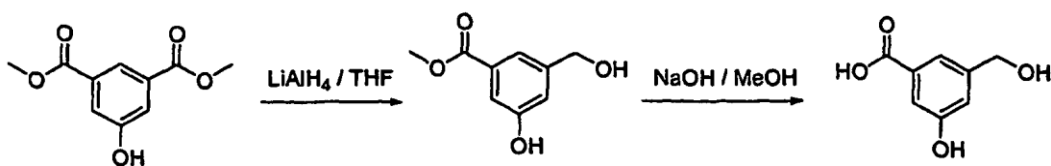
^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 4,69(s, 2H), 7,13(dd, J=9,9, 8,8Hz, 1H), 7,90-7,97(m, 1H), 8,16(dd, J=7,3, 2,2Hz, 1H)

40 <Intermedio 8> Preparación del ácido 2-fluoro-5-hidroximetil-benzoico



De acuerdo con un procedimiento similar al del método del intermedio 3, utilizando metiléster del ácido 2-fluoro-5-hidroximetil-benzoico preparado en la etapa 3 del intermedio 7, se obtuvo un compuesto objetivo.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4,61(s, 2H), 7,17(dd, J=11,0, 8,4Hz, 1H), 7,55-7,59(m, 1H), 7,93(dd, J=7,1, 2,4Hz, 1H)

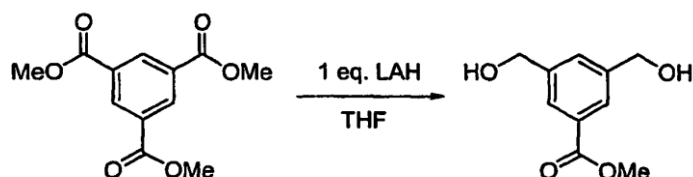
<Intermedio 9> Preparación del ácido 3-hidroxi-5-hidroxi-metil-benzoico

5 Se disolvió metiléster del ácido 5-Hidroxi-isoftálico (300 mg, 1,42 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C bajo a atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro de litio y aluminio (30 mg, 0,7 mmol) al mismo. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua para enfriar la reacción, y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (diclorometano:metanol = 20:1). El metiléster del ácido 3-hidroxi-5-hidroxi-metil-benzoico (170 mg, 0,93 mmol), antes obtenido, fue disuelto en metanol (1 ml). Se añadió solución acuosa de 1N NaOH (1 ml) en el mismo. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue acidificada (pH=3) con 2N HCl. El disolvente fue concentrado a presión reducida, y a continuación, se disolvió en metanol y se filtró. El filtrado fue concentrado a presión reducida proporcionando 150 mg (rendimiento: 96%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 3,87(s, 3H), 4,57(s, 2H), 7,02(s, 1H), 7,31(s, 1H), 7,48 (s, 1H)

<Intermedio 10> Preparación del ácido 3,5-bis-hidroxi-metil-benzoico

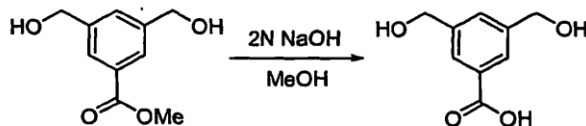
20 <Etapa 1> Preparación de metiléster del ácido 3,5-bis-hidroxi-metil-benzoico



25 Se disolvió trimetiléster del ácido bencen-1,3,5-tricarboxílico (1,010 g, 4,003 mmol) en tetrahidrofurano (15ml). Posteriormente, la temperatura fue bajada a 0°C, y se añadió lentamente hidruro de aluminio de litio (0,160 g, 4,003 mmol) al mismo, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió lentamente agua (0,15 ml) y 15% de solución acuosa de NaOH (0,15 ml) para enfriar la reacción. Se añadió nuevamente solución acuosa (0,45 ml). El disolvente fue concentrado a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo = 1:2), proporcionando 0,34 g (rendimiento: 43,1%, líquido incoloro) del compuesto objetivo.

30 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 3,91(s, 3H), 4,66(s, 4H), 7,59(s, 1H), 7,93(s, 2H)

35 <Etapa 2> Preparación del ácido 3,5-bis-hidroxi-metil-benzoico

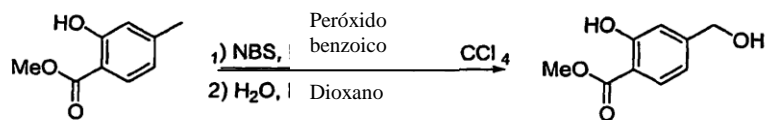


40 De acuerdo con un procedimiento similar al del método del intermedio 3, utilizando un compuesto preparado en la etapa 1 (1,50 g, 7,65 mmol), se obtuvieron 0,617 g (rendimiento: 44,3%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

40 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 5,21(s, 4H), 7,55(s, 1H), 7,92(s, 2H)

<Intermedio 11> Preparación de ácido 2-hidroxi-4-hidroxi-metil-benzoico

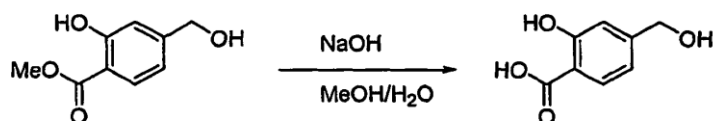
45 <Etapa 1> Preparación de metiléster del ácido 2-hidroxi-4-hidroxi-metil-benzoico



5 Se disolvió metiléster del ácido 2-Hidroxi-4-metil-benzoico (166 mg, 1 mmol) en CCl₄ (1,5ml). Se añadió NBS (177 mg, 1 mmol) y peróxido de benzoilo (5 mg, 0,02 mmol) en el mismo. La mezcla de reacción fue agitada a 70°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción fue lavada con agua, secada sobre sulfato sódico anhidro, y filtrada. El disolvente fue concentrado a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (diclorometano:hexano = 1:4), proporcionando metiléster del ácido 4-bromometil-2-hidroxi-benzoico (130 mg, rendimiento: 53%, sólido blanco). El compuesto resultante (130 mg, 0,53 mmol) fue disuelto en solución acuosa (1,5 ml) y 1,4-dioxano (1,5 ml), y la mezcla fue agitada a 90°C durante 12 horas. La mezcla de reacción fue extraída con cloroformo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo:hexano = 1:4), proporcionando 55 mg (rendimiento: 57%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

15 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ3,95(s, 3H), 4,71(d, J=6Hz, 2H), 6,88(d, J=8Hz, 1H), 6,99(s, 1H), 7,82(d, J=8Hz, 1H), 10,79(s, 1H)

<Etapa 2> Preparación de ácido 2-hidroxi-4-hidroximetil-benzoico



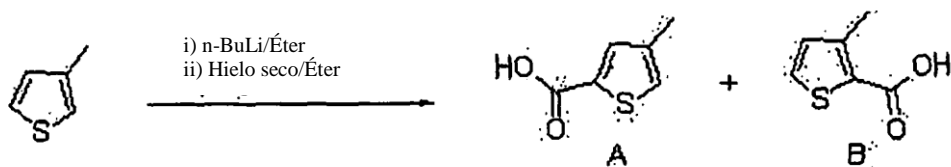
20 De acuerdo con un procedimiento similar al del método del intermedio 3, utilizando un compuesto preparado en la etapa 1, se obtuvieron 45 mg (rendimiento: 90%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

<Intermedio 12> Preparación de ácido 4-hidroximetil-tiofen-2-carboxílico

25

<Etapa 1> A: ácido 4-metil-tiofen-2-carboxílico.

B: Preparación del ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico

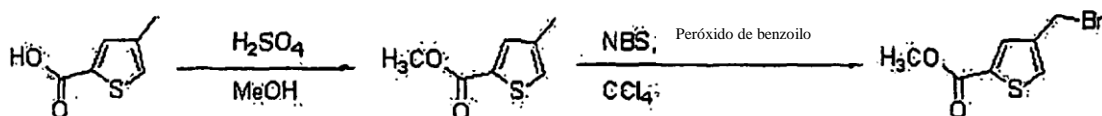


30

35 Se disolvió 2,5M n-butil-litio (12,2 ml, 30,55 mmol) en dietil éter (1 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se disolvió 3-Metil-tiofeno (3 g, 30,55 mmol) en dietil éter añadido lentamente en el mismo. La mezcla fue sometida a reflujo durante 2 horas. La cámara de reacción fue enfriada a 0°C y se añadió hielo seco en el mismo. La reacción fue enfriada con 45 ml de agua. Una capa de dietil éter fue extraída y sometida a reflujo. Una capa de agua fue acidificada con una solución de 1N HCl y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo = 9:1), proporcionando el compuesto objetivo A (900 mg, sólido blanco) y B (650 mg, sólido blanco).

40

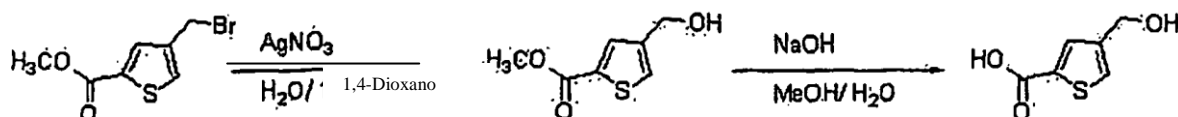
<Etapa 2> Preparación de metil éster del ácido 4-bromometil-tiofen-2-carboxílico



Se disolvió ácido 4-metil-tiofen-2-carboxílico (900 mg, 6,33 mmol) preparado en la etapa 1, en metanol (15 ml). Una cantidad catalítica de ácido sulfúrico fue añadida lentamente en el mismo. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo proporcionando metiléster del ácido 4-metil-tiofen-2-carboxílico (890 mg, rendimiento: 90%, sólido blanco). Se disolvió metiléster del ácido 4-metil-tiofen-2-carboxílico (200 mg, 1,28 mmol) y NBS (215 mg, 1,216 mmol), y peróxido benzoilo de cantidad catalítica en una solución de tetraclorometano (5 ml). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo (70°C) durante 3 horas proporcionando 165 mg (rendimiento: 55%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 3,89(s, 3H), 4,46(s, 2H), 7,49(s, 1H), 7,80(s, 1H)

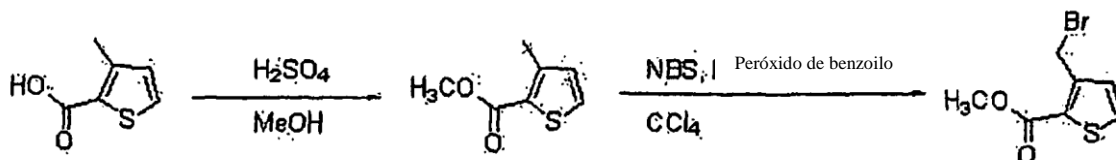
<etapa 3> Preparación del ácido 4-hidroximetil-tiofen-2-carboxílico



Se disolvió un compuesto (150 mg, 0,638 mmol) preparado en la etapa 2 en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (1,5 ml). Se añadió lentamente nitrato de plata (130 mg, 0,765 mmol) en el mismo. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 12 horas proporcionando metiléster del ácido 4-hidroximetil-tiofen-2-carboxílico (60 mg, rendimiento: 55%, sólido blanco). Se disolvió este compuesto (60 mg, 0,348 mmol) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente. Se añadió lentamente una solución acuosa 1N NaOH (1 ml) en el mismo, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, proporcionando 50 mg (rendimiento: 95%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

<Intermedio 13> Preparación de ácido 3-hidroximetil-tiofen-2-carboxílico

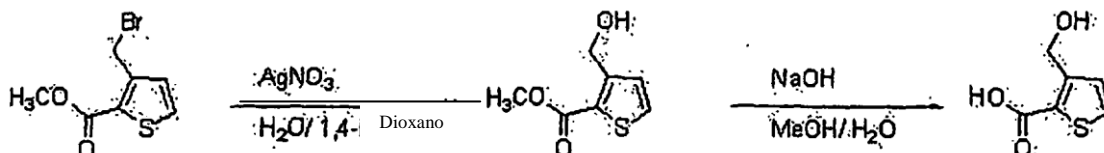
<Etapa 1> Preparación de metiléster del ácido 3-bromometil-tiofen-2-carboxílico



De acuerdo con un procedimiento similar al del método de la etapa 2 del intermedio 12, utilizando ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico (650 mg, 4,57 mmol) preparado en la etapa 1 del intermedio 12, se obtuvieron 750 mg (rendimiento: 79%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

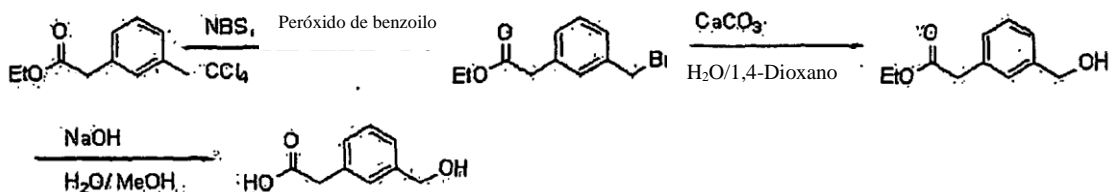
^1H NMR (400MHz, CDCl_3); 63,90(s, 3H), 4,91(s, 2H), 7,18(d, J=5,2Hz, 1H), 7,46(d, J=5,2Hz, 1H)

<Etapa 2> Preparación del ácido 3-hidroximetil-tiofen-2-carboxílico



De acuerdo con un procedimiento similar al del método de la etapa 3 del intermedio 12, utilizando un compuesto preparado en la etapa 1 (750 mg, 3,19 mmol), se obtuvieron 210 mg (rendimiento: 92%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

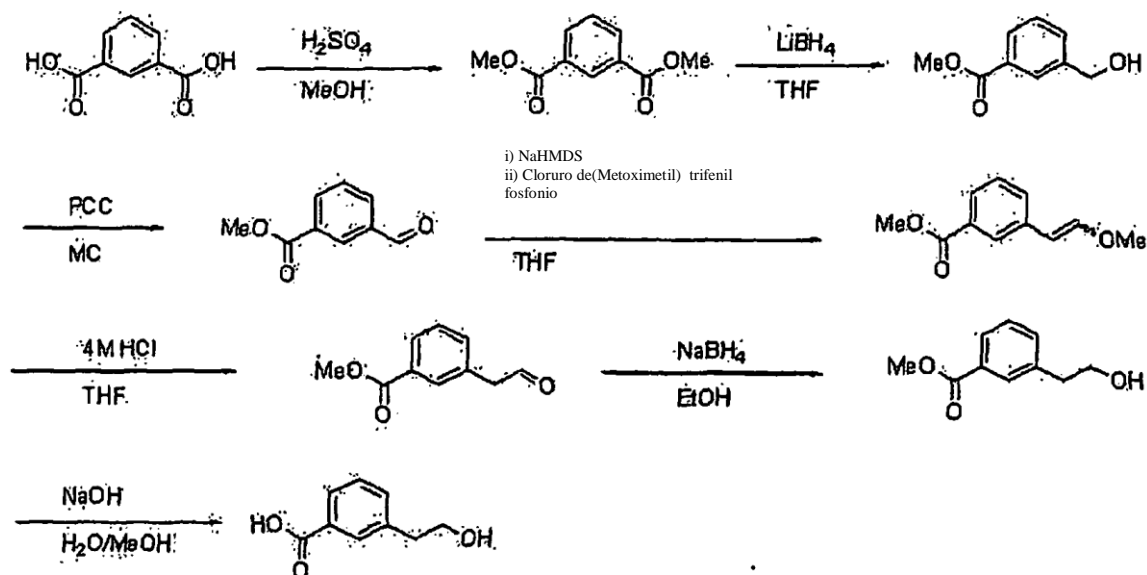
<Intermedio 14> Preparación del ácido (3-hidroximetilfenil)-acético



5 Se disolvieron etil éster del ácido m-tolil acético (1 g, 5,6 mmol), NBS (948 mg, 5,33 mmol) y peróxido benzóilo de cantidad catalítica en tetraclorometano (15 ml). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo (70°C) durante 3 horas proporcionando etiléster del ácido (3-bromometil-fenil)-acético (600 mg, rendimiento: 42%, sólido blanco). Y se disolvió etiléster del ácido (3-bromometil-fenil)-acético (130 mg, 0,50 mmol) y carbonato cálcico (300 mg, 3 mmol) en agua (2 ml) y 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo proporcionando etil éster del ácido (3-hidroximetilfenil)-acético (85 mg, rendimiento: 87%, sólido blanco). Se disolvió etiléster del ácido (3-Hidroximetil-fenil)-acético (85 mg, 0,43 mmol) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de 1N NaOH (1 ml) en el mismo. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, proporcionando 65 mg (rendimiento: 91%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 3,66(s, 2H), 4,57 (s, 2H), 7,21-7,32(m, 4H)

15 <Intermedio 15> Preparación del ácido 3-(2-hidroxi-etil)-benzoico

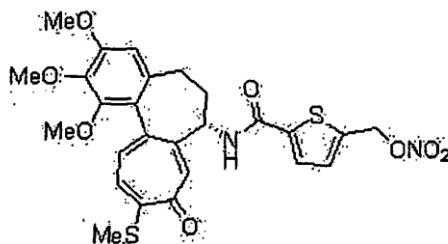


20 Se disolvió ácido isoftálico (5 g, 30 mmol) en metanol (50 ml). Una cantidad catalítica de ácido sulfúrico se añadió en el mismo. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 12 horas proporcionando dimetil éster del ácido isoftálico (5,2 g, rendimiento: 90%, sólido blanco). Se disolvió dimetiléster del ácido isoftálico (5,2 g, 26,7mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Se añadió borhidruro de litio en tetrahidrofurano 2M (13 ml, 26,7 mmol) al mismo. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo proporcionando metiléster del ácido 3-hidroximetil-benzoico (2,7 g, rendimiento: 63%, líquido incoloro), y se disolvió metiléster del ácido 3-hidroximetil-benzoico (200 mg, 1,20 mmol) en diclorometano (5 ml). Se añadió PCC (388 mg, 1,8 mmol) al mismo. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas proporcionando metiléster del ácido 3-formil-benzoico (140 mg, rendimiento: 72%, sólido blanco). Se disolvió cloruro (Metoximetil) trifenilfosfónico (770 mg, 2,24 mmol) en tetrahidrofurano (5ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente 1M NaHMDS en tetrahidrofurano (2 ml, 2,04 mmol) al mismo a -78°C, y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora. Se añadió lentamente en el mismo metiléster del ácido 3-formil-benzoico (160 mg, 0,975 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas proporcionando metiléster del ácido 3-(2-metoxivinil)-benzoico (121 mg, rendimiento: 65%, sólido blanco). Se disolvió metiléster del ácido 3-(2-Metoxivinil)-benzoico (120 mg, 0,63 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadió al mismo 4M HCl (2 ml), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas, proporcionando metiléster del ácido 3-(2-oxo-etil)-benzoico (60 mg, rendimiento: 54%, sólido blanco). Se disolvió metiléster del ácido 3-(2-Oxo-etil)-benzoico (60 mg, 0,036 mmol) en etanol (2 ml). Se añadió al mismo NaBH_4 (25 mg, 0,67 mmol) a 0°C, y la mezcla fue agitada durante 1 hora, proporcionando metiléster del ácido 3-(2-hidroxi-etil)-benzoico (50 mg, rendimiento: 84%, sólido blanco). Se disolvió metiléster del ácido

3-(2-Hidroxietil)-benzoico (50 mg, 0,28 mmol) en metanol (1 ml). Se añadió una solución acuosa de 1N NaOH (1 ml) al mismo. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora proporcionando 43 mg (rendimiento: 95%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

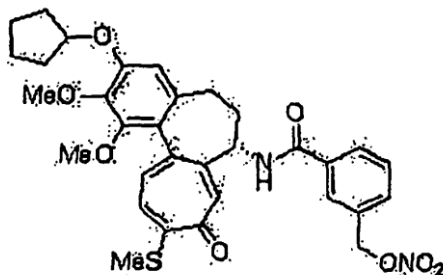
5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 2,32(br, 1H), 2,89(t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 3,85(t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 7,36(t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,42(d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 7,88(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,89(s, 1H)

10 Ejemplo 6: [(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-amida del ácido 5-nitrooximetil-tiofen-2-carboxílico



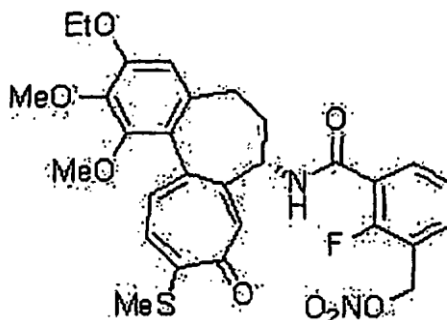
15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 2,07-2,11(m, 1H), 2,32-2,45(m, 2H), 2,45(s, 3H), 2,53-2,56(m, 1H), 3,71(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,96(s, 3H), 4,84-4,91(m, 1H), 5,46(s, 2H), 6,56(s, 1H), 6,95(d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 7,13(d, $J=10,8\text{Hz}$, 1H), 7,37 (d, $J=10,8\text{Hz}$, 1H), 7,58(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 7,61(s, 1H), 8,50(d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H)

20 Ejemplo de referencia 7: N-[(7S)-3-ciclopentiloxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-3-nitrooximetil-benzamida



25 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 1,61-1,73(m, 2H), 1,85-2,00(m, 6H), 2,21-2,65(m, 4H), 2,44(s, 3H), 3,75(s, 3H), 3,93(s, 3H), 4,82-4,88(m, 1H), 4,92-5,00(m, 1H), 5,16(dd, $J=12, 31,2\text{Hz}$, 2H), 6,55(s, 1H), 7,13-7,17(m, 2H), 7,28(d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 7,41(d, $J=10,8\text{Hz}$, 1H), 7,68-7,70(m, 1H), 7,72(s, 1H), 7,78(s, 1H), 8,78(d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H)

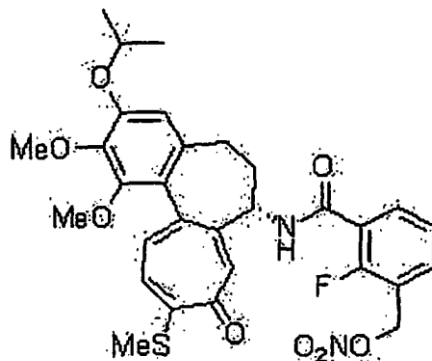
30 Ejemplo 8: N-C(7S)-3-etoa-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-2-fluoro-3-nitrooximetil-benzamida



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 1,49(t, $J=6,9\text{Hz}$, 3H), 1,93-1,98(m, 1H), 2,31-2,39(m, 1H), 2,43(s, 3H), 2,46-2,49 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 1H), 3,73(s, 3H), 3,96(s, 3H), 4,11-4,14(m, 2H), 4,83-4,86(m, 1H), 5,53(d, $J=12,8\text{Hz}$, 1H), 5,59 (d,

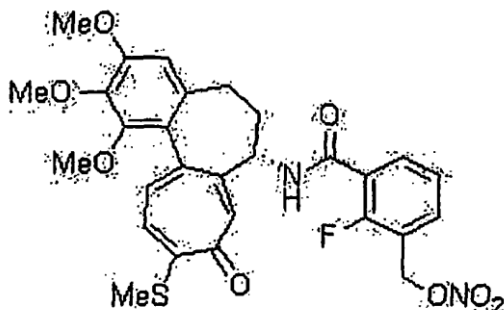
J=12,4Hz, 1H), 6,56(s, 1H), 7,07(d, J=10,2Hz, 1H), 7,10-7,15(m, 1H), 7,20-7,28(m, 1H), 7,31(d, J=10,2Hz, 1H), 7,57(t, J=6,4Hz, 1H), 7,97(t, J=6,9Hz, 1H)

- 5 Ejemplo 9:
2-fluoro-N-[(7S)-3-isopropoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-3-nitroximetil-benzamida



- 10 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ; δ 1,41(q, J=6,0Hz, 6H), 1,92-1,99(m, 1H), 2,31-2,40(m, 1H), 2,43(s, 3H), 2,46-2,52 (m, 1H), 2,55-2,60(m, 1H), 3,72(s, 3H), 3,94(s, 3H), 4,57-4,63(m, 1H), 4,83-4,89(m, 1H), 5,53(d, J=12,8Hz, 1H), 5,59 (d, J=12,4Hz, 1H), 6,57(s, 1H), 7,07(d, J=10,6Hz, 1H), 7,15-7,19(m, 1H), 7,23-7,27(m, 1H), 7,34(d, J=10,2Hz, 1H), 7,56 (t, J=7,1Hz, 1H), 7,7(t, J=7,5Hz, 1H)

- 15 Ejemplo 10:
2-fluoro-3-nitroximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida

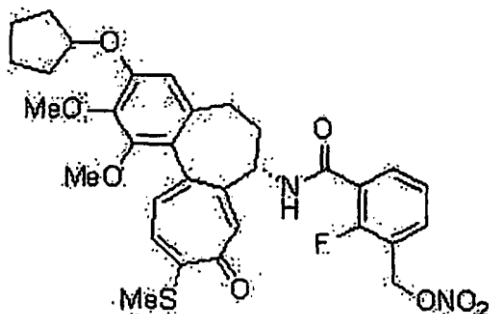


- 20 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ; δ 1,95-2,02 (m, 1H), 2,31-2,54(m, 2H), 2,43(s, 3H), 2,59-2,63(m, 1H), 3,73(s, 3H), 3,87(s, 3H), 3,92(s, 3H), 4,82-4,88(m, 1H), 5,51(d, J=12,8Hz, 1H), 5,60(d, J=12,8Hz, 1H), 6,58(s, 1H), 7,06(d, J=10,6Hz, 1H), 7,22-7,27(m, 2H), 7,28(s, 1H), 7,32(d, J=10,6Hz, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,93-7,98(m, 1H)

Ejemplo 11:

N-[(7S)-3-ciclopentiloxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-2-fluoro-3-nitroxi metil-benzamida

5



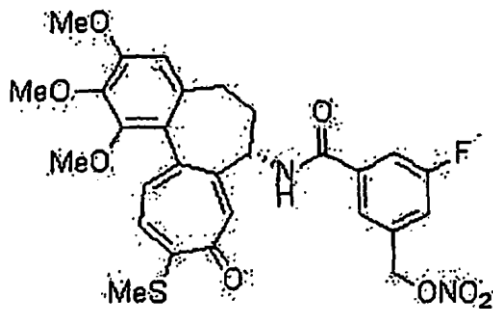
10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1,61-1,73 (m, 2H), 1,85-2,00(m, 6H), 2,35-2,52(m, 4H), 2,42(s, 3H), 3,72(s, 3H), 3,93(s, 3H), 4,82-4,88(m, 2H), 5,57(dd, $J=12,8, 37,6\text{Hz}$, 2H), 6,55(s, 1H), 7,05(d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 7,09-7,13(m, 1H), 7,26 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 7,32(d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 7,55-7,59(m, 1H), 7,96-8,00(m, 1H)

Ejemplo 12:

3-fluoro-5-nitroxi metil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida

15



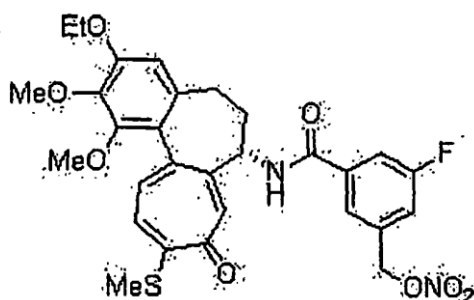
20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 2,31-2,45(m, 3H), 2,46(s, 3H), 2,59-2,63(m, 1H), 3,75(s, 3H), 3,93(s, 3H), 3,98(s, 3H), 4,90-4,95(m, 1H), 5,11(dd, $J=12,8, 45,6\text{Hz}$, 2H), 6,57(s, 1H), 7,03(d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,19(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,42(d, $J=10,8\text{Hz}$, 1H), 7,55(s, 1H), 7,68(s, 1H), 8,76(d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H)

Ejemplo 13:

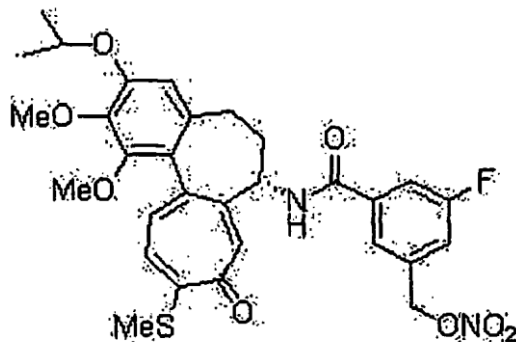
N-[(7S)-3-etoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-3-fluoro-5-nitroxi metil-benzamida

25



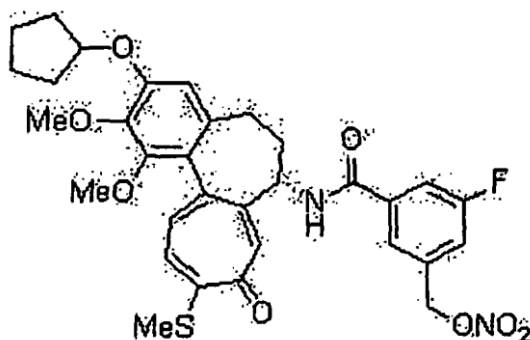
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ; δ 1,50(t, J=6,9, 3H), 2,33-2,42(m, 3H), 2,46(s, 3H), 2,51~2,59(m, 1H), 3,75(s, 3H), 3,98(s, 3H), 4,11-4,16(m, 2H), 4,90-4,93(m, 1H), 5,05(d, J=12,4, 1H), 5,17(d, J=12,4, 1H), 6,56(s, 1H), 7,03(d, J=7,3, 1H), 7,20(d, J=10,6, 1H), 7,31(d, J=9,1, 1H), 7,45(d, J=10,6, 1H), 7,55(s, 1H), 7,69(s, 1H), 8,88(d, J=7,3, 1H)

- 5 Ejemplo 14:
3-fluoro-N-[(7S)-3-isopropoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-5-nitrooxim etil-benzamida



- 10 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) ; δ 1-37-1,44 (m, 6H) , 2,34-2,41(m, 3H), 2,46(s, 3H), 2,51~2,58(m, 1H), 3,75(s, 3H), 3,96(s, 3H), 4,57-4,62(m, 1H), 4,91-4,95(m, 1H), 5,05(d, J=12,4, 1H), 5,17(d, J=12,4, 1H), 6,56(s, 1H), 7,03(d, J=8,4, 1H), 7,20(d, J=10,6, 1H), 7,31(d, J=7,3, 1H), 7,45(d, J=10,6, 1H), 7,55(s, 1H), 7,70(s, 1H), 8,91(d, J=7,3, 1H)

- 15 Ejemplo 15:
N-[(7S)-3-ciclopentiloxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-3-fluoro-5-nitrooxi metil-benzamida

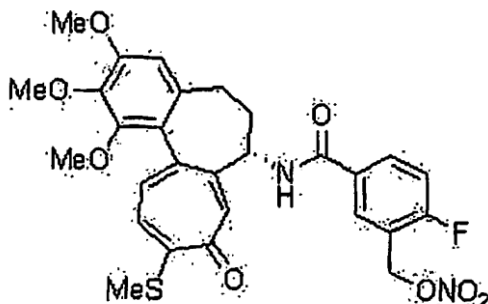


- 20 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ; δ 1,64~1,69(m, 2H) , 1,83~1,98(m, 6H), 2,35~2,43(m, 3H), 2,46(s, 3H), 2,51~2,58 (m, 1H), 3,74(s, 3H), 3,94(s, 3H), 4,82~4,84(m, 1H), 4,91~4,94(m, 1H), 5,04(d, J=12,4, 1H), 5,16(d, J=12,4, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,02(d, J=8,4, 1H), 7,20(d, J=10,6, 1H), 7,31(d, J=7,3, 1H), 7,45(d, J=10,2, 1H), 7,55(s, 1H), 7,70(s, 1H), 8,93 (d, J=6,9, 1H)

Ejemplo 16:

4-fluoro-3-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida

5



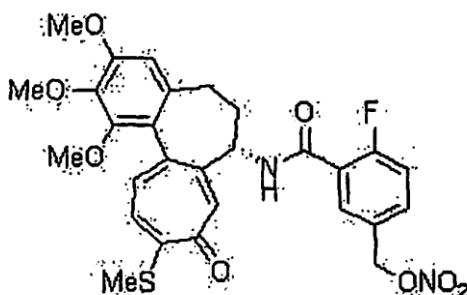
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 2,22-2,51(m, 3H), 2,46(s, 3H), 2,55-2,63(m, 1H), 3,76(s, 3H), 3,92(s, 3H), 3,98(s, 3H), 4,90-4,97(m, 1H), 5,10(d, $J=12,1\text{Hz}$, 1H), 5,35(d, $J=12,1\text{Hz}$, 1H), 6,57(s, 1H), 6,86(dd, $J=9,2, 8,8\text{Hz}$, 1H), 7,18(d, $J=10,3\text{Hz}$, 1H), 7,43(d, $J=10,3\text{Hz}$, 1H), 7,72(s, 1H), 7,76-7,80(m, 1H), 7,91(dd, $J=6,80, 2,2\text{Hz}$, 1H), 8,93(d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H)

10

Ejemplo 17:

2-fluoro-5-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida

15



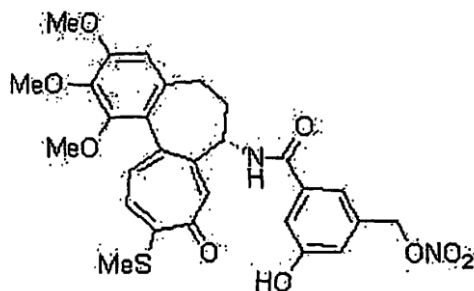
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 1,94-2,01(m, 1H), 2,31-2,54(m, 2H), 2,43(s, 3H), 2,58-2,63(m, 1H), 3,73(s, 3H), 3,92(s, 3H), 3,97(s, 3H), 4,81-4,87(m, 1H), 5,36(s, 2H), 6,57(s, 1H), 7,06(d, $J=10,3\text{Hz}$, 1H), 7,16-7,28(m, 2H), 7,26(s, 1H), 7,33(d, $J=10,3\text{Hz}$, 1H), 7,51-7,55(m, 1H), 7,99(dd, $J=7,3, 2,6\text{Hz}$, 1H)

20

Ejemplo 18:

3-hidroxi-5-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida

25

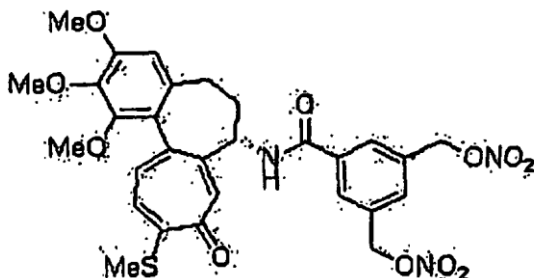


$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 2,30-2,43(m, 6H), 2,56-2,57(m, 1H), 3,61(s, 3H), 3,90(s, 3H), 3,92(s, 3H), 4,82-4,85(m, 1H), 5,00(dd, $J=30,8\text{Hz}, 12,8\text{Hz}$, 2H), 6,56(s, 1H), 6,62(s, 1H), 7,11(s, 2H), 7,16-7,19(m, 2H), 7,41(d, $J=10,8\text{Hz}$, 1H), 7,66(s, 1H), 8,57(brs, 1H, NH), 8,78(brs, 1H, OH)

30

Ejemplo de referencia 19:

3,5-bis-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida



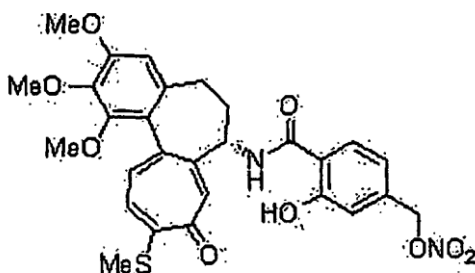
5

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 2,29-2,51(m, 3H), 2,46(s, 3H), 2,60-2,62(m, 1H), 3,77(s, 3H), 3,93(s, 3H), 3,99(s, 3H), 4,94-4,98(m, 1H), 5,18(s, 4H), 6,58(s, 1H), 7,20(d, $J=10,6\text{Hz}$, 1H), 7,26(s, 1H), 7,45 (d, $J=10,6\text{Hz}$, 1H), 7,77(s, 2H), 7,81(s, 1H), 9,12(d, $J=7,0\text{Hz}$, 1H)

10

Ejemplo 20:

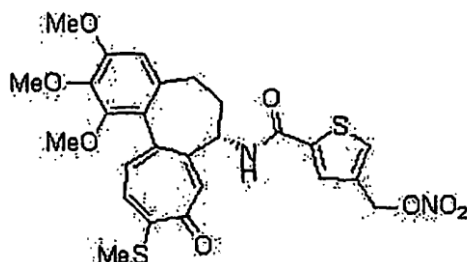
2-hidroxi-4-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida



15

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 2,25-2,63(m, 4H), 2,47(s, 3H), 3,74(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,97(s, 3H), 4,85-4,92(m, 1H), 5,27(d, $J=4,8\text{Hz}$, 2H), 6,53(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 6,57(s, 1H), 6,61(s, 1H), 7,20(d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 7,42(d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 7,63(s, 1H), 7,72(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 9,13(d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 12,29(s, 1H)

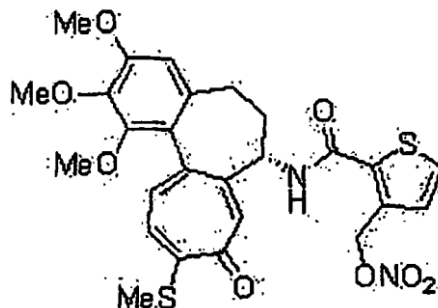
20

Ejemplo 21: [(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-amida del ácido 4-nitrooximetil-tiofen-2-carboxílico

25

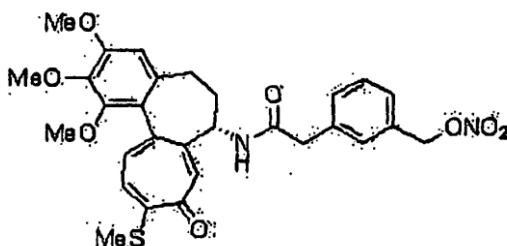
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 2,21-2,29(m, 1H), 2,34-2,46(m, 5H), 2,51-2,58(m, 1H), 3,71(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,96(s, 3H), 4,88-4,95(m, 1H), 5,18(dd, $J=12,8, 20\text{Hz}$, 2H), 6,56(s, 1H), 7,17(d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 7,30(s, 1H), 7,41(d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 7,61(s, 1H), 7,74(s, 1H), 8,81(d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H)

Ejemplo 22: [(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-amida del ácido 3-nitrooximetil-tiofene-2- carboxílico



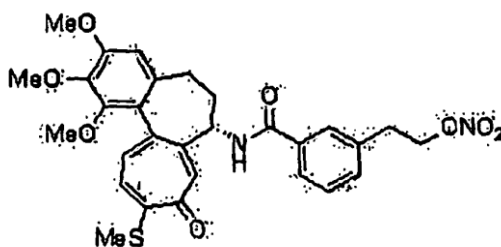
5
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 2,04-2,17(m, 1H), 2,30-2,45(m, 5H), 2,57-2,64(m, 1H), 3,73(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,96(s, 3H), 4,67-4,88(m, 1H), 5,66(d, $J=13,6\text{Hz}$, 1H), 5,80(d, $J=13,6\text{Hz}$, 1H), 6,56(s, 1H), 7,02d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 7,08 (d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 7,26(d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 7,29(d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,45 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H)

10
Ejemplo de referencia 23 :
2-(3-nitrooximetil-fenil)-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-acetamida



15
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 1,82-1,95(m, 1H), 2,21-2,28(m, 1H), 2,31-2,42(m, 1H), 2,45(s, 3H), 2,47-2,53(m, 1H), 3,51(d, $J=14,0\text{Hz}$, 1H), 3,64(s, 3H), 3,66(d, $J=14,0\text{Hz}$, 1H), 3,88(s, 3H), 3,93(s, 3H), 4,66-4,72(m, 1H), 5,40(s, 2H), 6,51(s, 1H), 7,11(d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 7,24-7,38(m, 5H), 7,48(s, 1H), 7,90(d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H)

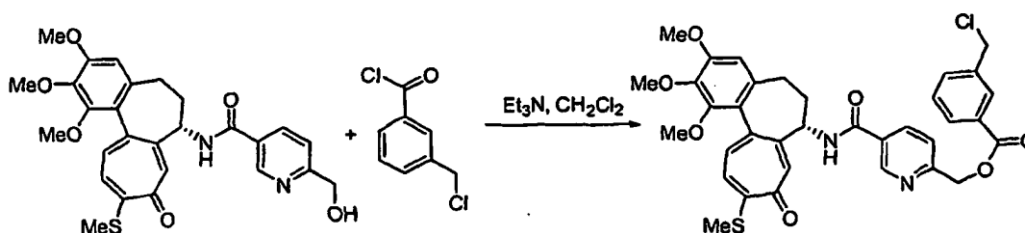
20
Ejemplo de referencia 24:
3-(2-nitrooxi-etil)-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida



25
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,05-2,11(m, 1H), 2,17-2,56(m, 2H), 2,46(s, 3H), 2,56-2,60(m, 1H), 2,81-2,91(m, 2H), 3,69(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,97(s, 3H), 4,45(t, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 4,89-4,95(m, 1H), 6,56(s, 1H), 7,12-7,24(m, 3H), 7,39 (d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 7,61-7,64(m, 2H), 7,69(s, 1H), 8,22(d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H)

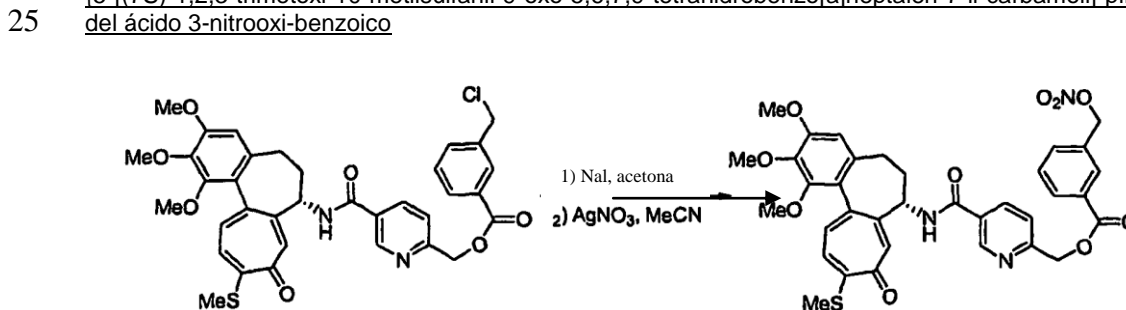
Ejemplo 25: Preparación de5-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-piridin-2-il-metilester del ácido 3-nitrooxi-benzoico

5 <Etapa 1> Preparación de
 {5-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamonil]-piridin-2-il}-metilester del ácido 3-clorometil-benzoico



10 Un compuesto preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 (100 mg, 0,19 mmol) fue disuelto en 3 ml de diclorometano. Se añadió lentamente en el mismo cloruro de 3-(clorometil)benzoilo (0,030 ml, 0,21 mmol) y trietilamina (0,082 ml, 0,59 mmol), y la mezcla reaccionó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió agua para enfriar la reacción, y la capa acuosa fue extraída con diclorometano. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo), proporcionando 99 mg (rendimiento: 79%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 2,14-2,16(m, 1H), 2,30-2,39(m, 1H), 2,43-2,45(m, 1H), 2,48(s, 3H), 2,68-2,96(m, 1H), 3,67(s, 3H), 3,90(s, 3H), 3,91(s, 3H), 4,83-4,93(m, 1H), 4,88(s, 2H), 5,51(s, 2H), 6,77(s, 1H), 7,27(s, 1H), 7,52(t, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 7,65-7,70(m, 2H), 8,05(d, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 8,14(s, 1H), 8,28(d, $J=10,6\text{Hz}$, 1H), 9,02(s, 1H)

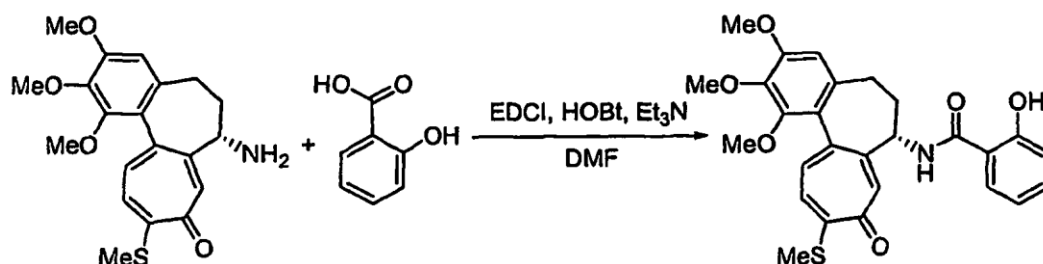
<Etapa 2> Preparación de{5-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydrobenzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-piridin-2-il}-metilester del ácido 3-nitrooxi-benzoico

30 Un compuesto preparado en la etapa 1 (90 mg, 0,13 mmol) y yoduro sódico (31 mg, 0,20 mmol) fueron disueltos en 3 ml de acetona, y la mezcla reaccionó a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió agua para enfriar la reacción, y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. Se concentró disolvente a baja presión. La reacción concentrada y nitrato de plata (30 mg, 0,045 mmol) se disolvieron en 5 ml de acetonitrilo, y la mezcla reaccionó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua para enfriar la reacción, y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. Se concentró disolvente a presión reducida. El residuo fue por cromatografía de columna corta (acetato de etilo) y PLC, proporcionando 26 mg (rendimiento: 29%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

35 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 2,09-2,17(m, 1H), 2,35-2,41(m, 2H), 2,44(s, 3H), 2,55-2,58(m, 1H), 3,74(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,96(s, 3H), 4,92-4,95(m, 1H), 5,45(s, 2H), 5,47(s, 2H), 6,56(s, 1H), 7,13(d, $J=10,2\text{Hz}$, 1H), 7,35(t, $J=9,1\text{Hz}$, 2H), 7,50(t, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 7,54(s, 1H), 7,62(d, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 8,14(d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 8,24(dd, $J=2,2, 6,2\text{Hz}$, 1H, ArH), 8,36(d, $J=6,9\text{Hz}$, 1H), 9,09(s, 1H)

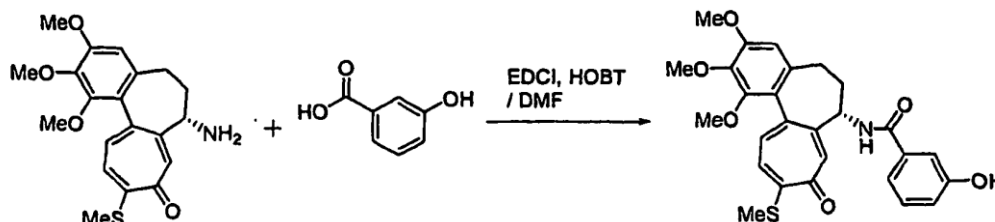
Ejemplos 26-34

45 Los compuestos de los ejemplos 26-34 fueron sintetizados de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 25, y los intermedios fueron preparados por el método descrito a continuación.

<Intermedio 16> Preparación de2-hidroxi-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida

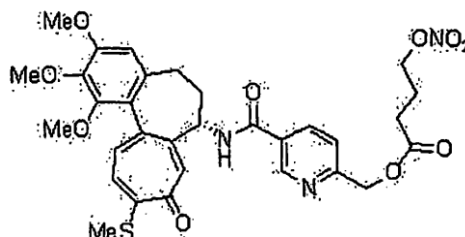
5
 10
 15
 Ácido 2-Hidroxi-benzoico (203 mg, 1,47 mmol), EDCI (385 mg, 2,01 mmol) y HOBT (271 mg, 2,01 mmol) fueron disueltos en dimetilformamida (10 ml). Se añadió trietilamina (0,37 ml, 2,67 mmol) en el mismo, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 día. 7-Amino-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfonil-6,7-dihidro-5H-benzo[a]heptalen-9-ona (500 mg, 1,34 mmol) fue añadida al mismo, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió agua para enfriar la reacción, y la capa acuosa fue extraída con dietil éter. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo = 1:5) y se recristalizó en metanol, proporcionando 516 mg (rendimiento: 78%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ2,14-2,17(m, 1H), 2,31-2,37(m, 1H), 2,40-2,44(s, 1H), 2,45(s, 3H), 2,56-2,60(m, 1H), 3,74(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,97(s, 3H), 4,85-4,92(m, 1H), 6,56(s, 1H), 6,64(d, J=7,7Hz, 1H), 6,77(d, J=8,4Hz, 1H), 7,15(d, J=10,6Hz, 1H), 7,22(d, J=7,3Hz, 1H), 7,38(d, J=10,6Hz, 1H), 7,57(s, 1H), 7,71(d, J=8,0Hz, 1H)

<Intermedio 17> Preparación de3-hidroxi-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida

25
 De acuerdo con un procedimiento similar al método de preparación del intermedio 16, utilizando ácido 3-hidroxibenzoico (497 mg, 1,33 mmol) se obtuvieron 558 mg (rendimiento: 85%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

30
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ2,07-2,15(m, 1H), 2,18-2,35(m, 6H), 3,55(s, 3H), 3,80(s, 3H), 3,84(s, 3H), 4,53-4,56(m, 1H), 6,81(s, 1H), 6,92(d, J=6,8Hz, 1H), 7,10(s, 1H), 7,15-7,31(m, 5H), 8,98(d, J=7,6Hz, 1H, -NH), 9,70(s, 1H, -OH)

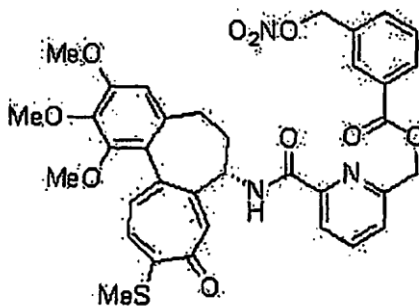
Ejemplo 26:5-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-piridin-2-il-metilester del ácido 4-nitrooxibutírico

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2,06-2,16(m, 1H), 2,08-2,11(m, 2H), 2,31-2,49(m, 1H), 2,45(s, 3H), 2,57(t, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 3,75(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,96(s, 3H), 4,52 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 4,91-4,94(m, 1H), 5,21(s, 2H), 6,56(s, 1H), 7,13(d, $J=10,9\text{Hz}$, 1H), 7,21-7,25(m, 1H), 7,38 (d, $J=10,6\text{Hz}$, 1H), 7,52(s, 1H), 8,22 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 9,05(s, 1H)

5

Ejemplo 27: 3-nitrooximetil-ácido

benzoico-6-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-piridin-2-il-metilester



10

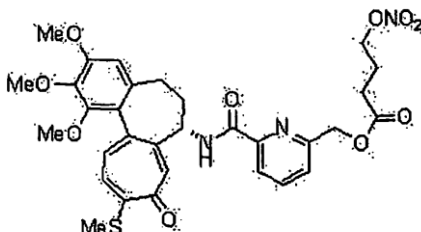
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,84-1,92(m, 1H), 2,33-2,60(m, 1H), 2,43(s, 3H), 2,46-2,54(m, 1H) 2,55-2,60(m, 1H), 3,73(s, 3H), 3,92(s, 3H), 3,96(S, 3H), 4,74-4,81(m, 1H), 5,51(s, 2H) 5,57(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 6,56(s, 1H), 7,04(d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 7,25(d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 7,54-7,60(m, 2H), 7,65(d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,87(t, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,99(d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 8,21(s, 2H), 8,22(s, 1H), 8,41(d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H)

15

Ejemplo 28:

6-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-piridin-2-il-metilester del ácido 4-nitrooxibutírico

20



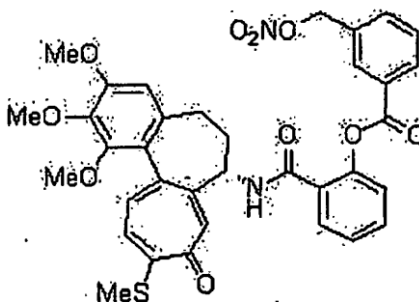
25

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2,02-2,09(m, 1H), 2,11-2,18(m, 2H), 2,21-2,40(m, 2H), 2,43(s, 3H), 2,47-2,56(m, 1H), 2,63(t, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 3,73(s, 3H), 3,92(s, 3H), 3,96(S, 3H), 4,57(t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 4,77-4,83(m, 1H), 5,30(d, $J=4,8\text{Hz}$, 2H), 6,58(s, 1H), 7,05(d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 7,25(S, 1H), 7,32(d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 7,52(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,84(t, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,98(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 8,45(d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H)

Ejemplo 29:

2-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-fenilester del ácido 3-nitrooximetil-benzoico

30

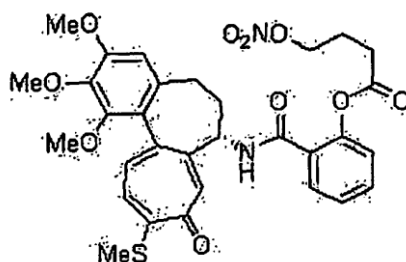


^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,48-1,55(m, 1H), 1,83-1,89(m, 1H), 2,22-2,39(m, 2H), 2,42(s, 3H), 3,62(s, 3H), 3,87(s, 3H), 3,92(s, 3H), 4,63-4,70(m, 1H), 5,54(s, 2H), 6,47(s, 1H), 6,89(d, $J=7,4\text{Hz}$, 1H), 7,03(d, $J=10,2\text{Hz}$, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,23(d, $J=10,1\text{Hz}$, 1H), 7,35(t, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 7,54(t, $J=7,4\text{Hz}$, 1H), 7,58(t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,72(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,83(d, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 8,26(m, 2H)

5

Ejemplo 30:

2-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-fenilester del ácido 4-nitrooxibutírico



10

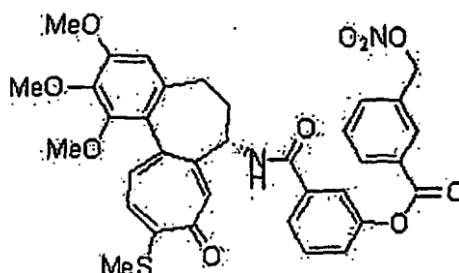
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,60-1,90(m, 1H), 2,10-2,14(m, 2H), 2,26-2,39(m, 1H), 2,44(s, 3H), 2,46-2,51(m, 1H), 2,56-2,61(m, 1H), 2,80(t, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 3,70(s, 3H), 3,92(s, 3H), 3,96(s, 3H), 4,55(t, $J=6,2\text{Hz}$, 2H), 4,74-4,81(m, 1H), 6,57(s, 1H), 6,82(d, $J=6,9\text{Hz}$, 1H), 7,08(d, $J=10,6\text{Hz}$, 1H), 7,13(d, $J=9,1\text{Hz}$, 1H), 7,23(s, 1H), 7,28-7,36(m, 1H), 7,47(t, $J=9,9\text{Hz}$, 1H), 7,68(d, $J=9,5\text{Hz}$, 1H)

15

Ejemplo 31:

3-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-fenilester del ácido 3-nitroximetil-benzoico

20



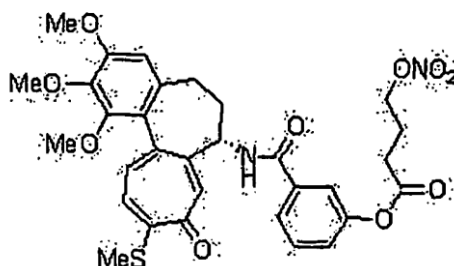
25

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2,05-2,15(m, 1H), 2,23-2,59(m, 6H), 3,75(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,97(s, 3H), 4,90-5,00 (m, 1H), 5,49(s, 2H), 6,56(s, 1H), 7,03(d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 7,27(s, 2H), 7,34(d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H) 7,53-7,65(m, 2H), 7,76(s, 1H), 7,77(d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 8,13(m, 3H)

Ejemplo 32:

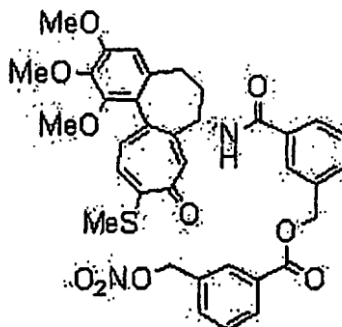
3-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-fenilester del ácido 4-nitrooxibutírico

30



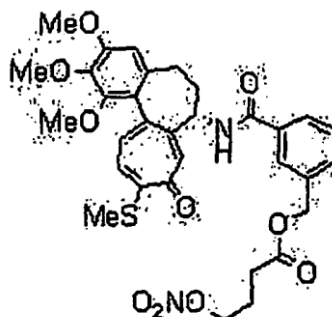
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2,14-2,18(m, 3H), 2,25-2,60(m, 6H), 2,65(t, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,74(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,96(s, 3H), 4,56(t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 4,87-4,94(m, 1H), 6,56(s, 1H), 7,08-7,12(m, 2H), 7,26-7,35(m, 2H), 7,48(s, 1H), 7,59(s, 1H), 7,71(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,75 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H, -NH)

- 5 Ejemplo 33:
3-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metil-sulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-benciléster del ácido 3-nitrooximetil-benzoico



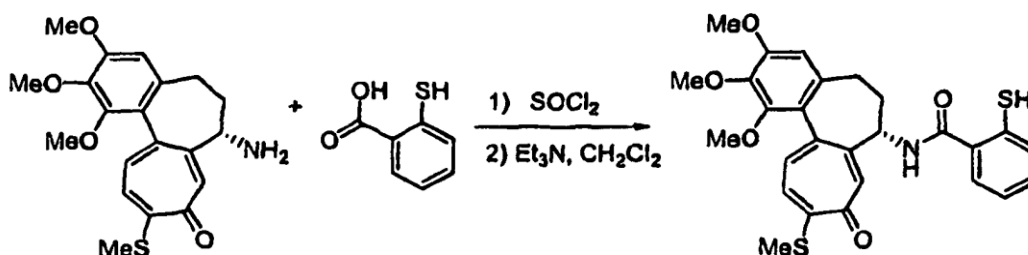
- 10 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2,05-2,18(m, 1H), 2,31-2,47(m, 2H), 2,40(s, 3H), 2,55-2,59(m, 1H), 3,75(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,97(s, 3H), 4,90-4,96(m, 1H), 5,24(s, 2H), 5,44(s, 2H), 6,56(s, 1H), 7,09(d, $J=10,6\text{Hz}$, 1H), 7,27(dd, $J=7,6, 7,6\text{Hz}$, 1H), 7,36(d, $J=10,6\text{Hz}$, 1H), 7,44(d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,45(dd, $J=8,0, 7,6\text{Hz}$, 1H), 7,58(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,59(s, 1H), 7,79(d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,91(s, 1H), 8,05(d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 8,06(s, 1H), 8,18(d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H)

- 15 Ejemplo 34:
3-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-benciléster del ácido 4-nitrooxibutirico



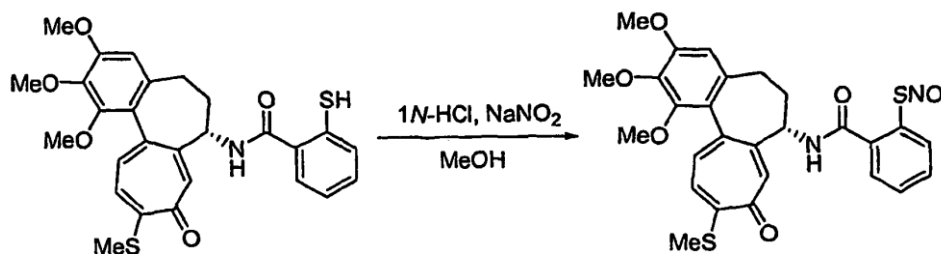
- 20 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2,00-2,14(m, 3H), 2,31-2,51(m, 4H), 2,44(s, 3H), 2,56-2,60(m, 1H), 3,75(s, 3H), 3,92(s, 3H), 3,97(s, 3H), 4,49(t, $J=6,2\text{Hz}$, 2H), 4,89-4,95(m, 1H), 4,99(d, $J=12,4\text{Hz}$, 1H), 5,04(d, $J=12,4\text{Hz}$, 1H), 6,56(s, 1H), 7,11(d, $J=10,6\text{Hz}$, 1H), 7,26(dd, $J=7,6, 7,6\text{Hz}$, 1H), 7,35-7,37(m, 2H), 7,54(s, 1H), 7,76(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,81(s, 1H), 8,00(d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H)

- 25 Ejemplo de referencia 35: Preparación de
2-nitrosotio-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida

<Etapa 1> Preparación de2-mercapto-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida

5 Se añadió en exceso cloruro de tionilo en ácido tiosalicílico (115 mg, 0,75 mmol), y la mezcla fue agitada con calor durante 1 día. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida para eliminar el cloruro de tionilo y proporcionar un compuesto de cloruro. Se disolvió 7-amino-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfonil-6,7-dihidro-5H-benzo[a]-heptalen-9-ona (243 mg, 0,62 mmol) en diclorometano purificado. Se añadió lentamente trietilamina (0,26 ml, 1,86 mmol) en el mismo. Cloruro tiosalicílico fue disuelto en diclorometano añadiéndolo a 0°C, y la mezcla fue agitada durante 30 minutos. Se añadió agua para enfriar la reacción, y la capa acuosa fue extraída con cloroformo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (cloroformo:metanol = 12:1), proporcionando 210 mg (rendimiento: 66%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

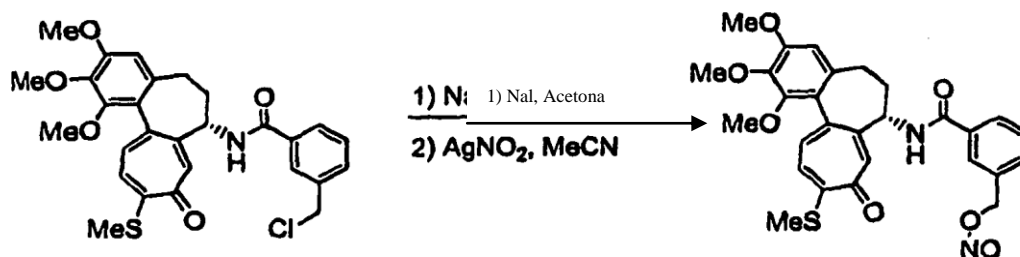
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ2,06-2,17(m, 1H), 2,33-2,49(m, 2H), 2,42(s, 3H), 2,54-2,59(m, 1H), 3,72(s, 3H), 3,92(s, 3H), 3,96(s, 3H), 4,86-4,93(m, 1H), 6,56(s, 1H), 7,06(d, J=10,6Hz, 1H), 7,14(t, J=7,5Hz, 1H), 7,24(d, J=7,7Hz, 1H), 7,31(d, J=10,6Hz, 1H), 7,51(s, 1H), 7,58(d, J=7,3Hz, 1H), 7,63(t, J=8,6Hz, 2H)

<Etapa 2> Preparación de2-nitrosotio-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida

25 Un compuesto preparado en la etapa 1 (40 mg, 0,078 mmol) fue disuelto en metanol. Una solución acuosa 1N HCl (3 ml) fue añadida al mismo. Se disolvió nitrito sódico (NaNO₂, 6,5 mg, 0,094 mmol) en agua (1,5 ml) añadiéndolo al mismo, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió bicarbonato sódico para enfriar la reacción, y la capa acuosa fue extraída con cloroformo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (cloroformo:metanol = 12:1) y se recristalizó en metanol, proporcionando 34,1 mg (rendimiento: 81%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

35 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ2,07-2,14(m, 1H), 2,31-2,37(m, 1H), 2,42(s, 3H), 2,45-2,48(m, 1H), 2,54-2,59(m, 1H), 3,72(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,96(s, 3H), 4,88-4,94(m, 1H), 6,56(s, 1H), 7,06(d, J=10,6Hz, 1H), 7,10(t, J=7,5Hz, 1H), 7,21(t, J=6,9Hz, 1H), 7,31(d, J=10,6Hz, 1H), 7,54(s, 1H), 7,64(t, J=8,6Hz, 2H), 7,72(d, J=7,3Hz, 1H)

Ejemplo de referencia 36: Preparación de 3-nitrosooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamid



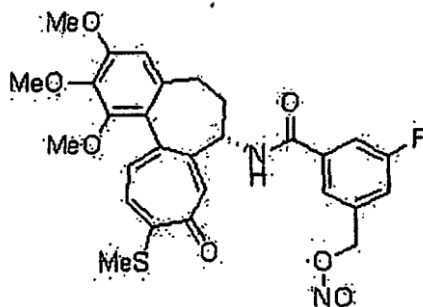
5 Se disolvió 3-clorometil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydrobenzo[a]heptalen-7-il]-benzamid (119,8 mg, 0,228 mmol) y yoduro sódico (136,5 mg, 0,911 mmol) en acetona (15 ml), y la mezcla fue agitada a 55°C durante 1 día. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. Se disolvieron el residuo y el nitrito de plata (125,5 mg, 0,812 mmol) en acetonitrilo (5 ml), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción fue extraída con cloroformo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo:cloroformo = 4:1), proporcionando 35,4 mg (rendimiento: 32,4%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2,35-2,55(m, 3H), 2,48(s, 3H), 2,62-2,66(m, 1H), 3,76(s, 3H), 3,84(d, $J=12,8\text{Hz}$, 1H), 3,92(s, 3H), 3,98(s, 3H), 4,26(d, $J=12,8\text{Hz}$, 1H), 4,91-4,97(m, 1H), 6,58(s, 1H), 6,96(dd, $J=7,7$, 7,7Hz, 1H), 7,22(d, $J=10,6\text{Hz}$, 1H), 7,26-7,30(m, 2H), 7,44-7,47(m, 2H), 7,86(s, 1H), 9,30(d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H)

Ejemplo 37:

3-fluoro-5-nitrosooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamid

25 Un compuesto objetivo fue sintetizado de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 36.

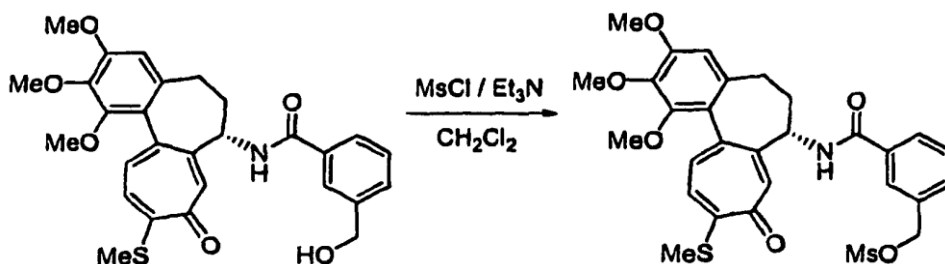


30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2,04-2,20(m, 1H), 2,47(s, 3H), 2,52-2,62(m, 2H), 2,67-2,72(m, 1H), 3,81(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,97(s, 3H), 4,71(s, 2H), 4,93-4,96(m, 1H), 6,42(d, $J=6,2$, 1H), 6,58(s, 1H), 7,14-7,21(m, 2H), 7,30 (d, $J=8,4$, 1H), 7,42(s, 1H), 7,53(d, $J=10,6$, 1H)

Ejemplo de referencia 39: Preparación de

3-nitrosotiometil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamid

35 <Etapa 1> Preparación de 3-[(7S)-12,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydrobenzo[a]heptalen-7-il-carbamoiil]-benciléster del ácido metansulfónico

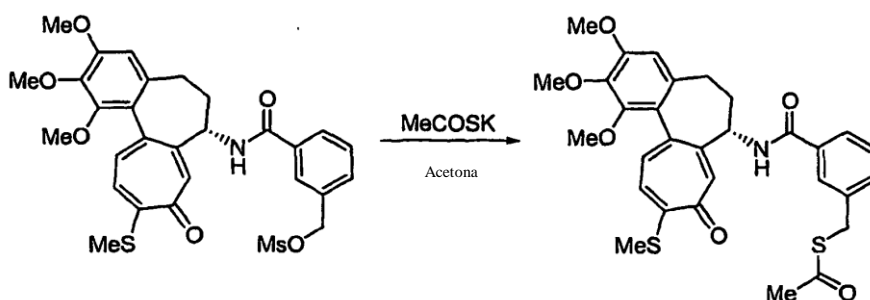


Se disolvió 3-hidroxiometil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida (252,5 mg, 0,497 mmol) en diclorometano (10 ml), y la temperatura fue bajada a 0°C. Se añadió cloruro de metansulfonilo (42,4 µl, 0,547 mmol) y trietilamina (0,104 ml, 0,745 mmol) en el mismo, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue extraída con cloroformo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo:cloroformo = 3:2), proporcionando 182,3 mg (rendimiento: 62,6%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2,14-2,21(m, 1H), 2,31-2,50(m, 2H), 2,46(s, 3H), 2,57-2,62(m, 1H), 2,85(s, 3H), 3,76(s, 3H), 3,92(s, 3H), 3,97(s, 3H), 4,87-4,94(m, 1H), 5,06(d, J=12,7Hz, 1H), 5,10(d, J=12,7Hz, 1H), 6,57(s, 1H), 7,14 (d, J=10,6Hz, 1H), 7,28(dd, J=7,7, 7,7Hz, 1H), 7,38-7,42(m, 2H), 7,56(s, 1H), 7,74(d, J=8,0Hz, 1H), 8,24(d, J=7,7Hz, 1H)

<Etapa 2> Preparación de

S-3-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-benciléster del ácido tioacético

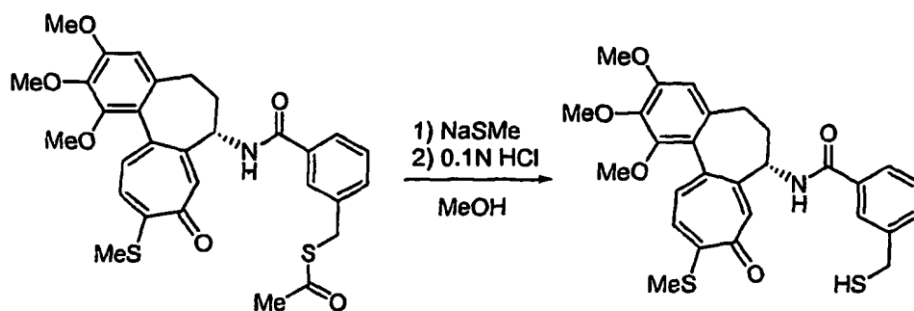


Se disolvió un compuesto preparado en la etapa 1 (182,3 mg, 0,311 mol) en acetona (6 ml), y la temperatura fue bajada a 0°C. Se añadió lentamente tioacetato potásico (53,2 mg, 0,467 mmol) en el mismo a 0°C, y la mezcla fue agitada durante 1 hora. La mezcla de reacción fue extraída con cloroformo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida, proporcionando 173,6 mg (rendimiento: 98,6%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 2,05-2,14 (m, 1H) , 2,30(s, 2H), 2,32-2,49(m, 2H), 2,44(s, 3H), 2,52-2,61(m, 1H), 3,74(s, 3H), 3,92(s, 3H), 3,97(s, 3H), 4,01(d, J=13,9Hz, 1H), 4,05(d, J=13,9Hz, 1H), 4,87-4,93(m, 1H), 6,56(s, 1H), 7,10 (d, J=10,3Hz, 1H), 7,21(dd, J=7,7, 7,7Hz, 1H), 7,32-7,36(m, 2H), 7,49(s, 1H), 7,64-7,71(m, 3H)

<Etapa 3> Preparación de

3-mercaptometil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida

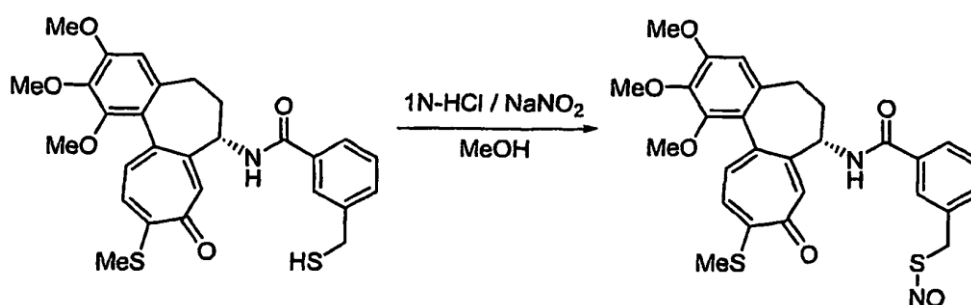


Se disolvió un compuesto preparado en la etapa 2 (165,2 mg, 0,292 mol) en metanol (6 ml), y la temperatura fue bajada a 0°C. Se añadió lentamente tiometóxido sódico (21,5 mg, 0,307 mmol) en el mismo a 0°C, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción fue enfriada añadiéndole solución acuosa 0,1N HCl. La mezcla de reacción fue extraída con cloroformo y lavada con solución acuosa de cloruro sódico saturada. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo:cloroformo = 1:1), proporcionando 182,3 mg (rendimiento: 62,6%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ1,70(t, J=7,3Hz, 1H), 2,12-2,19(m, 1H), 2,31-2,50(m, 2H), 2,18(s, 3H), 2,57-2,61 (m, 1H), 3,58 (d, J=7,3Hz, 1H), 3,74(s, 3H), 3,92(s, 3H), 3,97(s, 3H), 4,89-4,95(m, 1H), 6,57(s, 1H), 7,12(d, J=10,3Hz, 1H), 7,19(dd, J=7,7, 7,7Hz, 1H), 7,34(d, J=7,7Hz, 1H), 7,37(d, J=10,3Hz, 1H), 7,55(s, 1H), 7,59(d, J=7,7Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,93(d, J=7,3Hz, 1H)

<Etapa 4> Preparación de

3-nitrosotiometil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida



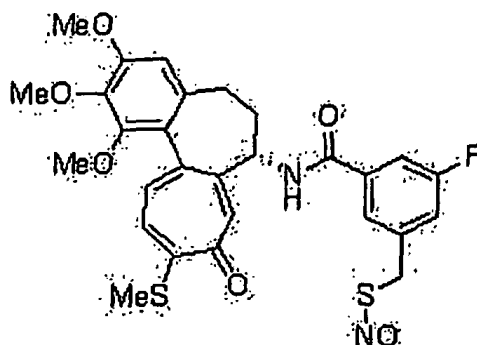
Se disolvió un compuesto preparado en la etapa 3 (101,2 mg, 0,193 mol) en metanol (3 ml) y dimetilformamida (3ml), y la temperatura fue bajada a 0°C. Se añadió lentamente una solución acuosa de 0,1N HCl (3 ml) y nitrito sódico (16,0 mg) en el mismo a 0°C, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue extraída con cloroformo y lavada con una solución de carbonato sódico saturada. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo:cloroformo:hexano = 3:2:1,5), proporcionando 19,5 mg (rendimiento: 18,3%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ2,08-2,16 (m, 1H), 2,31-2,51(m, 2H), 2,45(s, 3H), 2,57-2,61(m, 1H), 3,57(s, 3H), 3,80(s, 2H), 3,92(s, 3H), 3,97(s, 3H), 4,89-4,96(m, 1H), 6,57(s, 1H), 7,10(d, J=10,3Hz, 1H), 7,25(dd, J=7,7, 7,7Hz, 1H), 7,36(d, J=10,3Hz, 1H), 7,38(d, J=7,7Hz, 1H), 7,53(s, 1H), 7,68(d, J=7,7Hz, 1H), 7,77(s, 1H), 7,79(d, J=7,0Hz, 1H)

Ejemplo 39:

3-fluoro-5-nitrosotiometil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida

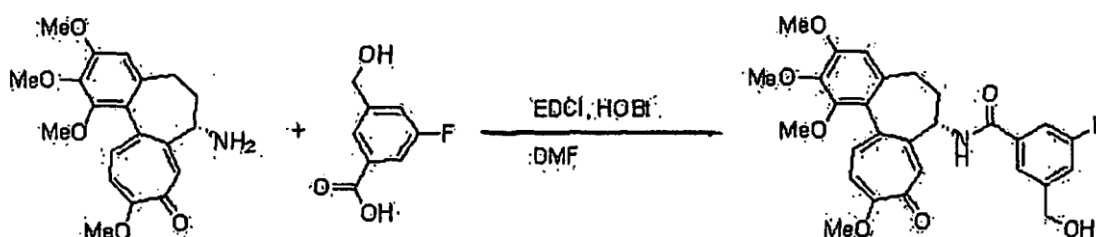
Se sintetizó un compuesto objetivo del ejemplo 39 de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 38.



5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 2,30-2,48 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,56-2,59(m, 1H), 3,57(q, J=13,9, 16,5, 2H), 3,73(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,97(s, 3H), 4,97-5,03(m, 1H), 6,57(s, 1H), 7,02(d, J=8,4, 1H), 7,15(d, J=10,6, 1H), 7,39(d, J=10,2, 1H), 7,43(s, 1H), 7,64(d, J=9,1, 1H), 7,73(s, 1H), 8,96(d, J=7,3, 1H)

10 Ejemplo 40: Preparación de 3-fluoro-5-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3,10-tetrametoxi-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-yl]-benzamida

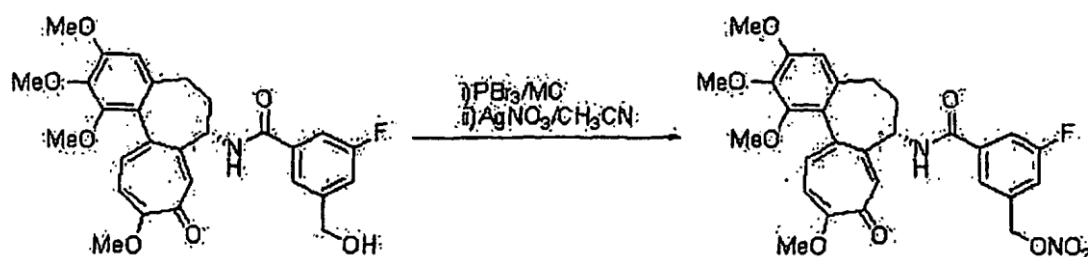
<Etapa 1> Preparación de 3-fluoro-5-hidroximetil-N-[(7S)-1,2,3,10-tetrametoxi-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-yl]-benzamida



15 Se disolvieron deacetilcolquicina (150 mg, 0,42 mmol), ácido 3-fluoro-5-hidroximetil-benzoico (85 mg, 0,50 mmol) y HOBt (67 mg, 0,50 mmol) en una solución de dimetilformamida (2 ml), y la temperatura fue bajada a 0°C. Se añadió lentamente EDCI (95 mg, 0,50 mmol) en el mismo a 0°C, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente. Se añadió agua para enfriar la reacción, y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (cloroformo:acetato de etilo = 2:1), proporcionando 110 mg (rendimiento: 52%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

25 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 2,40-2,58 (m, 3H), 2,62-2,69(m, 1H), 3,64-3,78 (m, 1H), 3,74(s, 3H), 3,92(s, 3H), 3,98(s, 3H), 4,07(s, 3H), 4,23-4,28 (m, 1H), 4,81-4,88 (m, 1H), 6,58(s, 1H), 6,87(d, J=9,2Hz, 1H), 6,97(d, J=9,2Hz, 1H), 7,03(d, J=10,4Hz, 1H), 7,38(s, 1H), 7,50(d, J=10,4Hz, 1H), 7,96(s, 1H), 9,64(d, J=6,0Hz, 1H)

30 <Etapa 2> Preparación de 3-fluoro-5-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3,10-tetrametoxi-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-yl]-benzamida

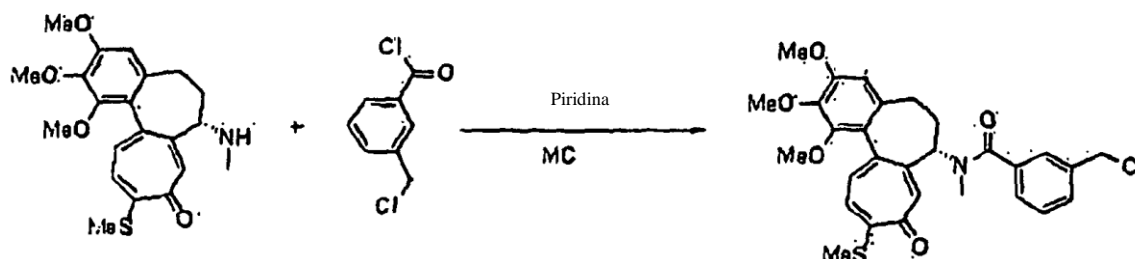


De acuerdo con un procedimiento similar al de las etapas 2 y 3 del ejemplo 5, utilizando un compuesto preparado en la etapa 1 (90 mg, 0,18 mmol), se obtuvieron 30 mg (rendimiento: 30%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ2,38-2,49(m, 3H), 2,58-2,59(m, 1H), 3,75(s, 3H), 3,92(s, 3H), 3,98(s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,89-4,93(m, 1H), 4,94(d, J=12,8Hz, 1H), 5,10(d, J=12,8Hz, 1H), 6,58(s, 1H), 6,96(d, J=8,4Hz, 1H), 7,01(d, J=10,4Hz, 1H), 7,17(d, J=8,4Hz, 1H), 7,45(s, 1H), 7,48(d, J=10,4Hz, 1H), 7,89(s, 1H), 9,25(d, J=6,4Hz, 1H)

Ejemplo de referencia 41: Preparación de 3-nitrooximetil-N-metil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida

<Etapa 1> Preparación de 3-clorometil-N-metil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-1-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida



Se disolvieron tiodemicolina (50 mg, 0,129 mmol) y piridina (0,012 ml, 0,154 mmol) en diclorometano, y la temperatura fue bajada a 0°C. Se añadió lentamente cloruro de 3-(clorometil)benzoil (0,022 ml, 0,154 mmol) en el mismo a 0°C, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente. Se añadió agua para enfriar la reacción, y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (cloroformo:acetato de etilo = 2:1), proporcionando 45 mg (rendimiento: 67%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ2,24-2,38(m, 2H), 2,44(s, 3H), 2,45-2,58(m, 1H), 2,61-2,74(m, 1H), 3,25(s, 3H), 3,72(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,92(s, 3H), 4,54(s, 2H), 5,05(br, 1H), 6,57(s, 1H), 7,06(d, J=10,0Hz, 1H), 7,09(s, 1H), 7,22-7,41 (m, 5H)

<Etapa 2> Preparación de 3-nitrooximetil-N-metil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida

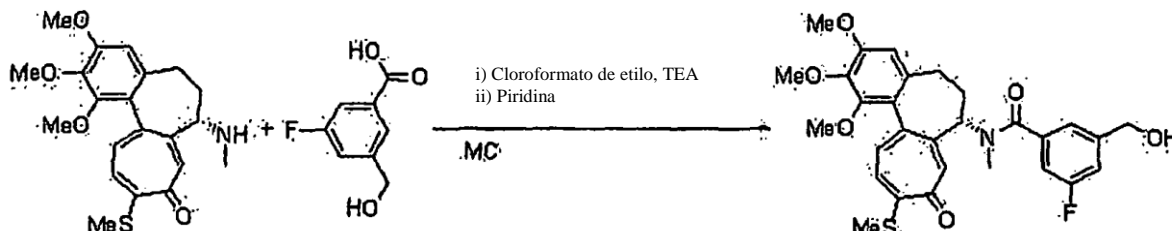


De acuerdo con un procedimiento similar al de la etapa 2 del ejemplo 25, utilizando un compuesto preparado en la etapa 1 (45 mg, 0,085 mmol), se obtuvieron 40 mg (rendimiento: 83%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ2,24-2,38(m, 2H), 2,44(s, 3H), 2,45-2,58(m, 1H), 2,61-2,74(m, 1H), 3,24(s, 3H), 3,71(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,92(s, 3H), 4,77(br, 1H), 5,58(s, 2H), 6,85(s, 2H), 7,21(d, J=10,0Hz, 1H), 7,29(d, J=10,4Hz, 1H), 7,40-7,53(m, 4H)

Ejemplo 42: Preparación de 3-fluoro-N-metil-5-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida

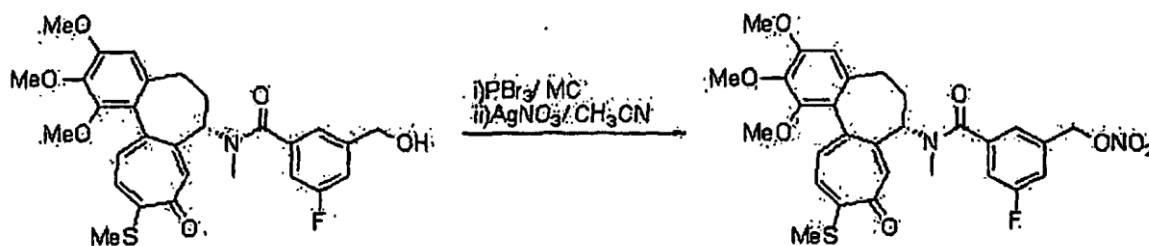
5 <Etapa 1> Preparación de 3-fluoro-5-hidroximetil-N-metil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida



10 Se disolvió ácido 3-Fluoro-5-hidroximetil-benzoico (52 mg, 0,309 mmol) en diclorometano (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron lentamente etilcloroformato (0,022 ml, 0,231 mmol) y TEA (0,042 ml, 0,309 mmol) al mismo a 0°C, y la mezcla fue agitada a 0°C durante 30 minutos. También se añadieron piridina (0,012 ml, 0,154 mmol) y tiodemecolcina (60 mg, 0,154 mmol) en el mismo, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua para enfriar la reacción, y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (cloroformo:acetato de etilo = 2:1), proporcionando 30 mg (rendimiento: 21%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

20 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 1,76(br, 1H), 2,24-2,38(m, 2H), 2,44(s, 3H), 2,45-2,58(m, 1H), 2,61-2,74(m, 1H), 3,23(s, 3H), 3,72(s, 3H), 3,93(s, 3H), 3,97(s, 3H), 4,65(s, 2H), 5,02(br, 1H), 6,57(s, 1H), 6,92(s, 1H), 6,99-7,24(m, 4H), 7,34(s, 1H)

25 <Etapa 2> Preparación de 3-fluoro-N-metil-5-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida

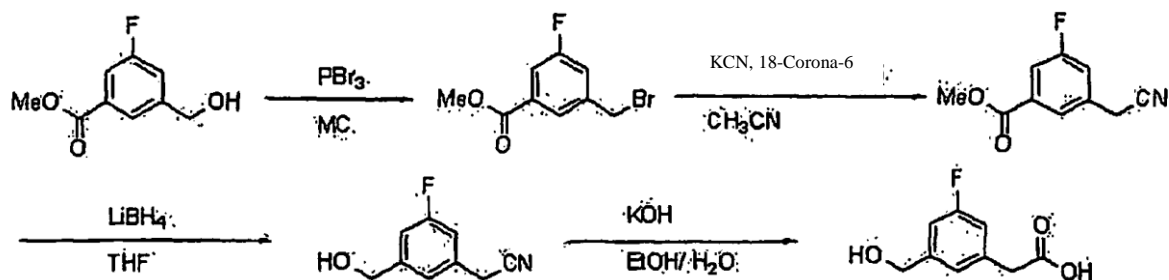


30 De acuerdo al procedimiento similar de las etapas 2 y 3 del ejemplo 5, utilizando un compuesto preparado en la etapa 1 (55 mg, 0,101 mmol), se obtuvieron 20 mg (rendimiento: 37%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

35 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 2,22-2,41(m, 2H), 2,45(s, 3H), 2,45-2,58(m, 1H), 2,61-2,74(m, 1H), 3,24(s, 3H), 3,75(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,95(s, 3H), 5,02(br, 1H), 5,39(s, 2H), 6,57(s, 1H), 7,05-7,24(m, 5H), 7,34(s, 1H)

Ejemplo 43: Preparación de 2-(3-fluoro-5-nitrooximetil-fenil)-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-acetamida

40 <Etapa 1> Preparación del ácido (3-fluoro-5-hidroximetilfenil)-acético

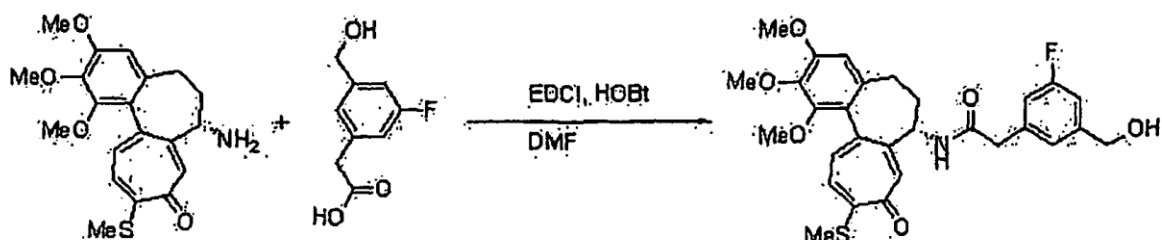


Un compuesto preparado en la etapa 1 del intermedio 6 (2,5 g, 13,57 mmol) fue disuelto en diclorometano (30 ml). Se añadió lentamente PBr_3 (1,15 ml, 12,21 mmol) en el mismo, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas proporcionando metil éster del ácido 3-bromometil-5-fluorobenzoico (1,6 g, rendimiento: 50%, sólido blanco). Se disolvieron metil éster del ácido 3-bromometil-5-fluorobenzoico (1,5 g, 6,1 mmol), KCN (1,6 g, 24,4 mmol) y 18-corona-6 (820 mg, 3,1 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas proporcionando metil éster del ácido 3-cianometil-5-fluorobenzoico (900 mg, rendimiento: 77%, sólido blanco). Se disolvió metil éster del ácido 3-cianometil-5-fluoro-benzoico (900 mg, 4,65 mmol) en tetrahidrofurano (10ml). Se añadió lentamente 2M borhidruro de litio en tetrahidrofurano (2,3 ml, 4,6 mmol) en el mismo, y la mezcla fue sometida a reflujo proporcionando (3-fluoro-5-hidroximetil-fenil)-acetonitrilo (430 mg, rendimiento: 56%, sólido blanco). Se disolvieron (3-Fluoro-5-hidroximetilfenil)-acetonitrilo (400 mg, 2,42 mmol) y hidróxido potásico (1,34 g, 23,8 mmol) en etanol (10 ml) y agua (5 ml). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 24 horas proporcionando 356 mg (rendimiento: 80%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) ; 53,62(s, 2H), 4,59(s, 2H), 6,94(d, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 7,04(d, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 7,08(s, 1H)

<Etapa 2> Preparación de

2-(3-fluoro-5-hidroximetilfenil)-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-il]-a cetamida

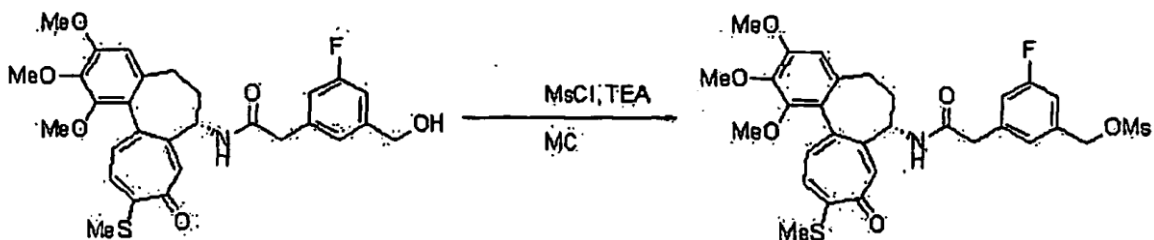


De acuerdo con un procedimiento similar al de la etapa 1 del ejemplo 40, utilizando un compuesto preparado en la etapa 1 (30 mg, 0,16 mmol), se obtuvieron 58 mg (rendimiento: 70%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1,92-2,01(m, 1H), 2,19-2,40(m, 2H), 2,41(s, 3H), 2,46-2,52(m, 1H), 3,46(d, $J=14,0\text{Hz}$, 1H), 3,52(d, $J=14,0\text{Hz}$, 1H), 3,63(s, 3H), 3,89(s, 3H), 3,91(s, 3H), 4,64-4,74(m, 1H), 4,75(s, 2H), 6,53(s, 1H), 6,86-6,94(m, 3H), 7,07(d, $J=10,8\text{Hz}$, 1H), 7,13(s, 1H), 7,30(d, $J=10,8\text{Hz}$, 1H), 7,39(s, 1H)

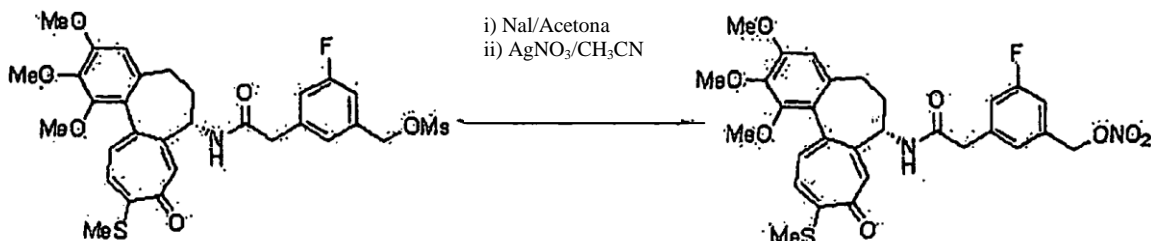
<Etapa 3> Preparación de

3-fluoro-5-[(7S)-(1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydro-benzo[a]heptalen-7-ilcarbamoyl)-metil]-bencil éster del ácido metansulfónico



De acuerdo a un procedimiento similar al de la etapa 1 del ejemplo 38, utilizando un compuesto preparado en la etapa 2 (58 mg, 0,107 mmol), se obtuvieron 60 mg (rendimiento: 90%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

5 <Etapa 4> Preparación de
2-(3-fluoro-5-nitrooximetil-fenil)-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-acetamida

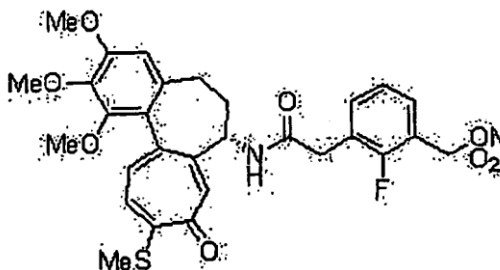


De acuerdo con un procedimiento similar al de la etapa 2 del ejemplo 25, utilizando un compuesto preparado en la etapa 3 (60 mg, 0,097 mmol), se obtuvieron 30 mg (rendimiento: 83%, sólido amarillo) del compuesto objetivo.

15 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 1,92-1,98(m, 1H), 2,22-2,42(m, 2H), 2,46(s, 3H), 2,49-2,52(m, 1H), 3,50(d, $J=14,0$, Hz, 1H), 3,65(s, 3H), 3,66(d, $J=14,0$, Hz, 1H), 3,89(s, 3H), 3,93(s, 3H), 4,64-4,74(m, 1H), 5,37(s, 2H), 6,52(s, 1H), 6,97(d, $J=8,8$, Hz, 1H), 7,11-7,17(m, 3H), 7,35(d, $J=10,8$, Hz, 1H), 7,50(s, 1H), 8,04(d, $J=7,2$, Hz, 1H)

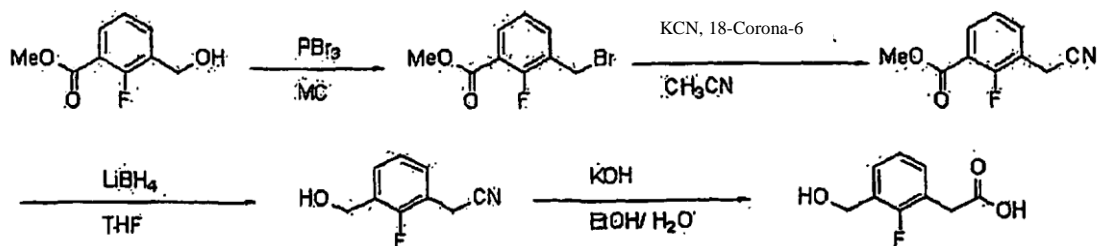
20 Ejemplo 44:
2-(2-fluoro-5-nitrooximetil-fenil)-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-acetamida

Se sintetizó un compuesto del ejemplo 44 de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 43, y un intermedio fue preparado por el método descrito a continuación.



30 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 1,89-1,93(m, 1H), 2,26-2,29(m, 1H), 2,34-2,40(m, 1H), 2,43(s, 3H), 2,49-2,54(m, 1H), 3,61(s, 3H), 3,62(d, $J=15,2$, Hz, 1H), 3,72(d, $J=15,2$, Hz, 1H), 3,89(s, 3H), 3,92(s, 3H), 4,70-4,75(m, 1H), 5,49(s, 2H), 6,53(s, 1H), 7,06-7,11(m, 2H), 7,25-7,31(m, 2H), 7,35(t, $J=7,6$, Hz, 1H), 7,44(s, 1H), 7,57(d, $J=7,2$, Hz, 1H)

<Intermedio 18> Preparación del ácido (2-fluoro-5-hidroximetil-fenil)-acético



De acuerdo con un procedimiento similar al de la etapa 1 del ejemplo 43, utilizando un compuesto preparado en el intermedio 5 (2,2 g, 11,94 mmol), se obtuvieron 400 mg (rendimiento: 90%, sólido blanco) del compuesto objetivo.

5

Ejemplo experimental 1: Prueba de citotoxicidad a líneas a líneas celulares de cáncer

La citotoxicidad con respecto a células A549 (Korea Research Institute of Chemical Technology), SK-OV-3 (Korea Research Institute of Chemical Technology), SK-MEL-2 (Korea Research Institute of Chemical Technology), HCT-15 (Korea Research Institute of Chemical Technology) y MCF7 (Korean Cell Line Bank, Seoul National University School of medicine) fue medida mediante el método de sulforhodamina-B (SRB) (1989, National Cancer Institute (NCI)) que fue desarrollada para la medición de actividad anticáncer in vitro de un medicamento. Las células fueron separadas utilizando una solución al 0,25% de tripsina-EDTA, conduciendo a la preparación de una suspensión de células por $5 \times 10^3 \sim 2 \times 10^4$ células/pocillo. A continuación, la suspensión fue distribuida en una placa de 96 pocillos por 100 μl /pocillo que se cultivaron en un incubador a 37°C, 5% CO₂ durante 24 horas. Los compuestos preparados en los ejemplos de la presente invención fueron utilizados como muestra. De forma más precisa, el compuesto fue disuelto en dimetilsulfóxido y diluido con medio RPMI 1640 antes de ser utilizado como muestra. La concentración final de la muestra utilizada varió entre 1 μM ~0,00001 μM . El medio fue retirado de la placa de 96 pocillos y a continuación se añadió solución de muestra diluida por 100 μl /pocillo, seguido de un cultivo adicional en un incubador a 37°C, 5% CO₂ durante 24 horas. Se designó placa Tz (tiempo cero) desde el momento de adición de la muestra. Después de completar el cultivo, el medio fue retirado de cada pocillo junto con la placa Tz, a continuación se añadió ácido tricloroacético al 10% (TCA) con 100 μl /pocillo. La placa se dejó a 4°C durante 1 hora para dejar que las células se fijaran sobre el piso de la placa. Después de que las células se fijaran por completo, la placa fue lavada con agua 5-6 veces para eliminar el resto de solución de ácido tricloroacético por completo y la humedad se secó por completo a temperatura ambiente. Se disolvió en una solución de ácido acético al 1% 0,4% de sulforhodamina-B para preparar una solución de tinción. Las células fueron sometidas a tinción durante 30 minutos con un colorante añadido en 100 μl a cada pocillo de la placa completamente seca. A continuación la placa fue lavada con una solución de ácido acético al 1% 5-6 veces para eliminar la sulforhodamina-B que había permanecido sin combinarse con las células. A continuación, la placa fue secada a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 10 mM Tris en 100 μl /pocillo a la misma para disolver el colorante y se midió la densidad óptica (OD) a 520 nm con un lector de microplacas.

Se calculó del modo que se indica a continuación ED₅₀ (concentración que inhibe el crecimiento de las células cancerosas 50%, dosis efectiva 50%, nM/ml) de la muestra con respecto a las células de cáncer. El valor de OD en el momento de inicio del cultivo con la muestra se determinó como valor Tz (tiempo cero). El valor OD de un pocillo a cultivar sin la muestra se determinó como valor de control (C). El valor de OD de un pocillo pre-tratado con la muestra fue determinado como valor experimental (T). Después de calcular Tz, C y T, se midió la citotoxicidad de la muestra por la <fórmula matemática 1> que se indica a continuación.

40

<Fórmula matemática 1>

$$\begin{aligned} T \leq Tz, & \quad (T-Tz) / (C-Tz) \times 100 \\ T > Tz, & \quad (T-Tz) / Tz \times 100 \end{aligned}$$

ED₅₀, la concentración que puede inhibir el crecimiento de células de cáncer en 50% como se calculó utilizando un análisis de regresión de programa lotus basado en el grado de citotoxicidad obtenido por la <fórmula matemática 1>.

Cada uno de los valores ED₅₀ de paclitaxel, doxorubicina y colquicina, que se utilizaron como controles, se calculó también de la misma manera que se ha descrito.

50

Los resultados fueron presentados en la tabla 1.

<Tabla 1>

Citotoxicidad para líneas de células cancerígenas (NP: No probado)					
Ejemplo	Citotoxicidad [ED ₅₀ : nM]				
	A549	SK-OV-3	SK-MEL-2	HCT15	MCF-7
Paclitaxel	0,3	1,2	0,1	0,1	0,9
Doxorubicina	13,0	47,0	16,0	25,0	50,0
Colquicina	21,0	18,0	6,0	9,0	NP
Ejemplo 1	1,8	1,0	0,4	0,6	NP
Ejemplo 2	15,8	9,3	5,4	2,3	2,9
Ejemplo de referencia 3	2,4	4,0	1,0	4,8	2,3
Ejemplo de referencia 4	0,01	0,01	0,01	0,03	0,01
Ejemplo 5	1,0	1,0	3,1	4,4	NP
Ejemplo 6	0,70	0,37	0,08	0,27	0,16
Ejemplo de referencia 7	>50	>50	>50	>50	>50
Ejemplo 8	0,02	0,04	0,01	0,03	0,01
Ejemplo 9	0,49	0,34	0,22	0,64	0,13
Ejemplo 10	0,28	0,23	0,12	0,39	0,09
Ejemplo 11	>50	>50	>50	>50	39,0
Ejemplo 12	0,05	0,27	0,11	0,05	0,03
Ejemplo 13	0,13	0,18	0,04	0,11	0,02
Ejemplo 14	28,2	30,6	32,8	9,9	11,2
Ejemplo 15	30,2	>50	22,5	23,4	18,8
Ejemplo 16	1,6	1,0	1,0	1,0	NP
Ejemplo 17	0,21	0,19	0,17	0,19	0,08
Ejemplo 18	8,1	3,8	1,0	5,3	NP
Ejemplo de referencia 19	23,5	34,8	31,0	10,1	8,2
Ejemplo 20	3,93	1,83	2,47	1,03	1,15
Ejemplo 21	0,97	0,59	0,29	0,13	0,10
Ejemplo 22	1,11	1,41	0,87	0,95	0,21
Ejemplo de referencia 23	5,4	5,6	3,5	3,4	3,3
Ejemplo 25	8,8	5,4	14,0	15,0	NP
Ejemplo 26	21,0	>50,0	47,0	>50,0	NP
Ejemplo 27	5,0	16,0	7,0	2,0	NP
Ejemplo 28	6,0	15,0	4,0	3,0	NP
Ejemplo 29	1,1	3,0	0,9	0,8	NP
Ejemplo 30	3,6	8,2	3,6	5,2	NP
Ejemplo 31	1,10	3,0	0,9	0,8	NP
Ejemplo 32	6,2	1,0	0,05	0,08	NP
Ejemplo 33	3,8	6,6	2,9	1,0	NP
Ejemplo 34	0,06	0,01	0,01	0,01	0,01
Ejemplo de referencia 35	>50	>50	41,9	20,9	24,7
Ejemplo de referencia 36	2,9	1,1	0,1	0,7	NP
Ejemplo 37	>50	38,8	9,4	7,5	10,3
Ejemplo de referencia 38	2,4	4,1	3,3	3,0	NP
Ejemplo 39	40,7	28,2	>50	9,9	5,0
Ejemplo 40	43,9	45,6	60,7	24,3	10,5
Ejemplo de referencia 41	>50	>50	>50	36,4	47,3
Ejemplo 42	>50	>50	>50	>50	>50

Tal como se ha mostrado en la tabla 1, los derivados tricíclicos, según la presente invención, han mostrado una citotoxicidad muy fuerte con respecto a las líneas de células de cáncer.

5 Ejemplo experimental 2: Efecto inhibitor de derivados tricíclicos de la presente invención sobre el crecimiento de tumores

A efectos de investigar el efecto de inhibición de derivados tricíclicos de la invención sobre el crecimiento de tumores, se llevaron a cabo los siguientes experimentos.

10 Las muestras para el experimento fueron almacenadas en un refrigerador la totalidad del tiempo. Se administraron diferentes dosis de compuestos a un animal de prueba; la dosificación de un compuesto preparado en el ejemplo 8 era de 10 mg/kg, la dosis de un compuesto preparado en el ejemplo 12 era de 1, 3, 10 mg/kg, respectivamente y la dosis de un control positivo era de 2,5 mg/kg (Taxol) y 2 mg/kg (Adriamicina). El compuesto del ejemplo 12 fue disuelto en tween 80 al 4% y el control positivo Taxol fue disuelto en un disolvente mixto de 5% etanol + 25%

15

cremofor + 75% PBS. La muestra preparada es sometida a precipitación, de manera que se llevó a cabo sonicación inmediatamente antes de la administración para dispersarla bien.

5 Se utilizaron como animales de prueba ratones naturales hembra de 7 semanas de edad S.P.F. BALB/c, facilitados por Charles River Co., Japón. Los animales de prueba fueron adaptados en un recinto con filtro Hepa durante una semana antes de la prueba. La temperatura era de 21±2°C, la humedad de 55±5% y se repitió de manera automática un ciclo de luz del día y de oscuridad de 12 horas en el laboratorio. El alimento sólido (CheilJedang) fue esterilizado por rayos radioactivos y el agua para beber se esterilizó también por autoclave. El alimento y el agua fueron tomados libremente por el animal. La línea de células de cáncer utilizada en este experimento era NCI-H460
10 (línea celular de pulmón de tumor humano), proporcionada por Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology.

15 La línea de células de tumor almacenada en nitrógeno líquido fue almacenada y cultivada en un incubador a 37°C, 5% CO₂ durante el tiempo necesario. Después de terminar el cultivo, todas las células fueron recuperadas y se ajustó la concentración de células del fluido de cultivo utilizando PBS a 3x10⁷ células/ml. La solución de cultivo de células ajustada fue inyectada de forma hipodérmica en la axila entre la clavícula derecha y la pared torácica en 0,3 ml por ratón. A partir del día siguiente del injerto, se administró a los ratones naturales xenoinjertados NCI-H460 por vía intraperitoneal, todos los días, la solución de la muestra en 0,2 ml/20 g de peso una vez al día.

20 Después del injerto de células del tumor, el volumen del tumor de cada individuo fue medido en tres dimensiones utilizando una galga de pie de rey representándose en la siguiente <fórmula matemática 2>.

<Fórmula matemática 2>

25
$$\text{Volumen del tumor} = (\text{longitud} \times \text{anchura} \times \text{altura}) / 2$$

Se midieron los cambios de peso del animal tres veces por semana. Cada uno de los ratones naturales xenoinjertados fue sacrificado para separar el tumor que fue pesado.

30 Todos los resultados de pruebas de los grupos experimentales fueron comparados con los del grupo de control mediante la Prueba t para comprobar si existe diferencia significativa entre los dos grupos.

Los cambios de volumen y peso del tumor se muestran en la tabla 2 y en las figuras 1, 3 y 5 y los cambios del peso corporal del ratón se mostrarán en la tabla 3, en la figura 2 y en la figura 4.

35

<Tabla 2>

Grupo experimental	Dosis (mg/kg)	Volumen del tumor (mm ³)						Peso del tumor (mg)
		Día 0	Día 4	Día 7	Día 9	Día 11	Día 14	Día 14
V.C-1	0	0,0±0,0	28,3±8,1	53,5±13,7	98,3±25,5	167,5±43,8	295,2±62,2	1171,2±383,5
V.C-2	0	0,0±0,0	26,7±3,8	49,6±12,3	80,9±26,7	138,2±54,9	289,0±53,1	1087,9±300,5
Ejemplo 8	10	0,0±0,0	18,0±3,7*	25,2±12,8**	29,6±13,8***	35,2±14,0***	44,5±15,0**	143,4±57,8***
Ejemplo 12	1	0,0±0,0	20,7±3,1	49,2±12,2	78,1±13,0	146,5±8,8	299,3±41,5	950,9±174,8
	3	0,0±0,0	16,9±5,1*	31,2±11,7*	49,7±15,8**	96,1±26,1**	206,8±48,0*	714,5±103,8*
	10	0,0±0,0	16,1±6,7*	24,6±9,8**	35,2±12,9***	69,4±26,9***	103,0±0	390,9±0
Taxol	2,5	0,0±0,0	17,5±4,6***	32,7±3,8**	47,2±0	-	-	-
Adriamicina	2	0,0±0,0	21,8±8,3	33,7±8,7*	47,6±16,2**	81,6±24,5**	138,1±39,9***	534,1±87,9

Test significativo (Prueba t) : *(p<0,05), **(p<0,01), ***(p<0,001),
V.C-1: 4% tween 80,
V.C-2: 5% etanol + 25% cremofor + 75% PBS

<Tabla 3>

Grupo experimental	Dosis (mg/kg)	Número de animal (n)	Cambio de peso corporal (%)					
			Día 1	Día 3	Día 7	Día 9	Día 11	Día 14
V.C-1	0	6	100,0±0,0	105,4±2,5	108,7±2,4	107,2±3,7	107,8±4,6	107,8±3,2
V.C-2	0	6	100,0±0,0	106,9±2,4	110,5±1,5	108,5±2,6	109,0±52,6	108,9±3,6
Ejemplo 8	10	5	100,0±0,0	103,5±2,2	99,8±4,3**	92,3±4,1** *	69,3±3,7***	89,4±5,3***
Ejemplo 12	1	6	100,0±0,0	105,0±1,4	104,2±5,3	99,6±4,4**	97,5±3,6**	98,3±3,2***
	3	6	100,0±0,0	102,8±2,0	101,8±4,2**	99,3±3,3*	99,1±2,8**	94,5±3,9***
	10	6 (día 9-2, día 11, día 14-2)	100,0±0,0	103,9±0,9	92,2±3,5***	89,4±2,0**	92,3±2,9***	93,4±0
Taxol	2,5	6 (día 9-2, día 11, día 14-1)	100,0±0,0	106,0±1,5	99,2±4,0***	97,1±0	-	-
Adriamicina	2	6	100,0±0,0	105,0±4,1	103,9±5,5	100,5±4,6 *	96,4±3,5***	85,1±1,8***

Test significativo (Prueba t): *(p<0,05), **(p<0,01), ***(p<0,001),
V.C-1: 4% tween 80,
V.C-2: 5% etanol + 25% cremofor + 75% PBS

5 Tal como se ha mostrado en la tabla 2, y en las figuras 1, 3 y 5, las dimensiones y peso de un tumor de NCI-460 xenoinjertado de ratón natural BALB/c disminuyeron notablemente cuando recibía la administración de derivados tricíclicos según la presente invención (preparados en el Ejemplo 8 y en el Ejemplo 12), en comparación con la administración únicamente de un disolvente (V.C-1, V.C-2) o con un control positivo (taxol, adriamicina). En particular, en el caso de compuesto del Ejemplo 12, el volumen y peso del tumor disminuyeron mucho más con una dosis de 10 mg/kg que con la dosis de 1 mg/kg. Y en el caso del compuesto del Ejemplo 8, la tasa de inhibición del volumen del tumor mostró un valor de 85% cuando suministraron 10 mg/kg. Por lo tanto, la tasa de disminución del volumen y peso del tumor se pueden apreciar de forma proporcional a la dosis de derivados tricíclicos de la presente invención.

15 Tal como se ha mostrado en la tabla 3 y en las figuras 2 y 4, el peso de un ratón natural BALB/c xenoinjertado con NCI-H460 disminuyó aproximadamente 10% cuando recibió la administración de los compuestos tricíclicos de la presente invención (preparados en el Ejemplo 8 y en el Ejemplo 12), en comparación con la administración de un disolvente solamente (V.C-1, V.C-2) o con un control positivo (taxol, adriamicina).

20 Por lo tanto, los derivados tricíclicos de la presente invención hacen que el volumen y peso del tumor sean más pequeños y ligeros dependiendo de la dosis y también muestran excelente efecto anticanceroso. Por lo tanto, los derivados tricíclicos, según la invención, se pueden utilizar de manera efectiva como agente anticanceroso y como agente antiproliferación.

Ejemplo experimental 3: Ejemplo inhibitorio de los derivados tricíclicos de la presente invención sobre formaciones tubulares de tipo capilar en células HUVEC (ensayo de formación de tubos capilares)

25 El matrigel utilizado en este experimento era un producto de BioCoat. El matrigel fue descongelado en un refrigerador durante 24 horas antes de la utilización. El matrigel en descongelación, una placa de 96 pocillos y punta amarilla fueron colocados sobre hielo. A continuación, el matrigel fue distribuido en cada uno de los pocillos de la placa en cantidades de 40 µl. La polimerización de la placa fue llevada a cabo a 37°C en incubador durante 30 minutos. Cada pocillo de la placa fue inoculado con 180 µl de solución de células HUVEC (2x10⁴ células /m²) junto con 20 µl del compuesto del ejemplo 12 en un medio libre de suero (0,3, 1, 3, 10 y 30 µg/m²), seguido de cultivo adicional durante 24 horas.

Se observó la formación de tubos al microscopio para investigar la actividad de inhibición de angiogénesis.

35 Se utilizaron como control positivo fumagilina y doxorubicina.

Los resultados se han mostrado en la figura 6.

40 Tal como se ha mostrado en la figura 6, los derivados tricíclicos, según la presente invención, (preparados en el ejemplo 12) mostraron actividad de inhibición de angiogénesis con una dosis superior a 0,3 µl, lo que era un efecto mejor que el de la fumagilina, control positivo, con una dosis de 10 µg/µl. Además, los derivados tricíclicos según la invención (preparados en el ejemplo 12) inhibieron totalmente la angiogénesis con una dosis superior a 10 µl.

Por lo tanto, los derivados tricíclicos de la presente invención pueden ser utilizados de manera efectiva como inhibidores de angiogénesis.

Ejemplo experimental 4: Prueba de toxicidad aguda

5 Se utilizaron como animales de prueba ratones ICR de 5 semanas de edad, con un peso de 25-35 g (SPF, SLC Co. Japón). Un par de ratones hembra y macho entre dichos ratones se escogió para la prueba de cada compuesto. Se dispusieron los grupos T2, T3, T4 y T5 (10 animales por grupo) para la prueba de toxicidad aguda del compuesto preparado en el ejemplo 12. El compuesto del ejemplo 12 fue disuelto en un disolvente [5% DMSO; 20% tween 80; 75% PBS(-)] que fue inyectado en la cavidad abdominal del ratón (se muestra la dosis en la tabla 4) seguido de observación durante 7 días. El grupo de control (T1) recibió la administración de un disolvente solamente sin el compuesto del ejemplo 12. Los resultados se muestran en la tabla 4.

15 A efectos de comparación se inyectó colquicina en los animales de prueba por el mismo método que se ha descrito anteriormente. El grupo tratado con colquicina estaba compuesto por 6 ratones. Los resultados de la prueba se muestran en la tabla 5.

20 El taxol, producido por Bristol Myers Squibb Co. se utilizó también a efectos de comparación y la inyección y prueba de toxicidad aguda fueron llevados a cabo por el mismo método que se ha descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la tabla 6.

<Tabla 4>

Prueba de toxicidad aguda con un compuesto preparado en el ejemplo 12										
Grupo	Número de animal	Dosis (mg/kg)	Días del test (muerte)							Total
			1	2	3	4	5	6	7	
T1	10	Disolvente	-	-	-	-	-	-	-	0/10
T2	10	30	-	-	-	-	-	-	-	0/10
T3	10	40	-	-	-	-	-	-	-	0/10
T4	10	50	-	-	-	-	-	-	-	0/10
T5	10	60	-	-	-	-	-	-	-	0/10

<Tabla 5>

Prueba de toxicidad aguda con colquicina										
Grupo	Número de animal	Dosis (mg/kg)	Días del test (muerte)							Total
			1	2	3	4	5	6	7	
T1	6	Disolvente	-	-	-	-	-	-	-	0/6
T2	6	0,5	-	-	-	-	-	-	-	0/6
T3	6	1,0	-	-	-	-	-	-	-	0/6
T4	6	2,0	-	-	1	-	-	2	-	3/6
T5	5	5,0	-	3	-	1	1	-	-	5/5

25

<Tabla 6>

Prueba de toxicidad aguda con Taxol										
Grupo	Número de animal	Dosis (mg/kg)	Días del test (muerte)							Total
			1	2	3	4	5	6	7	
T1	5	4,0	-	-	-	-	-	-	-	0/5
T2	5	6,0	-	1	-	-	-	-	-	1/5
T3	5	9,0	-	-	-	-	2	-	-	2/5
T4	5	13,0	2	2	-	-	-	-	-	4/5
T5	5	20,0	5	-	-	-	-	-	-	5/5

30 Tal como se ha mostrado en las tablas 4, 5 y 6, la toxicidad de la colquicina natural con respecto a un ratón se confirmó que era de LD₅₀ = 2mg/kg, que es muy similar al valor indicado anteriormente de LD₅₀ = 1,6mg/kg [Medicinal Research Reviews, Vol.8, No.1, 77-94 (1988)]. La toxicidad de la inyección de taxol, paclitaxel, era de LD₅₀ = 9 - 13 mg/kg (administración i.v.). Sin embargo, la toxicidad del compuesto del ejemplo 12 de la presente invención era de LD₅₀ = 60mg/kg, lo que significaba una toxicidad 30 veces más débil que la de la colquicina y también más débil que la de la inyección de taxol. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención se demostró que tenía una menor toxicidad para las células normales que la inyección de colquicina o Taxol.

35

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

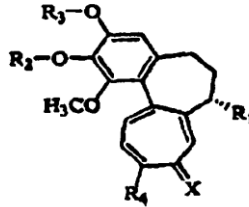
5 Los derivados tricíclicos de la presente invención tienen una citotoxicidad muy fuerte con respecto a líneas de células cancerosas, pero una toxicidad con respecto a los propios animales que es menor que la de la inyección de colquicina o Taxol. Los derivados tricíclicos de la presente invención disminuyen además el volumen y peso del tumor e inhibe la angiogénesis en las células HUVEC de forma excelente. Por lo tanto, los derivados pueden ser utilizados de manera efectiva como agente anticanceroso, agente antiproliferación y también como inhibidor de la angiogénesis. Además, los derivados tricíclicos, según la presente invención, se pueden obtener de manera fácil y se pueden formular fácilmente para administración oral o para inyección debido a su solubilidad en el agua.

10

REIVINDICACIONES

1. Derivado tricíclico representado por la siguiente <Fórmula 1> o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

<Fórmula 1>

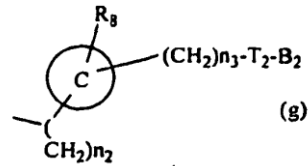
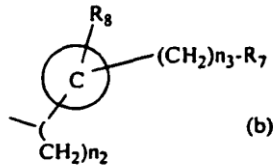
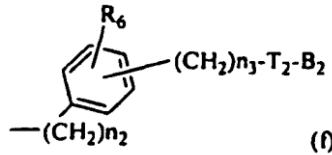


5 en el que,

(1) R₁ es -T₁-B₁;

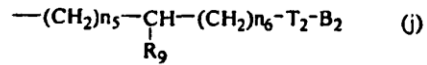
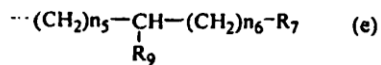
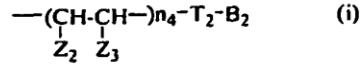
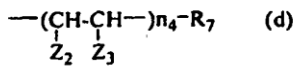
en el que T₁ es -X₁-, -X₁-C(X₂)-, -N(R₅)-, -N(R₅)C(X₂)-, -N(R₅)S(O)n₁-, -N(R₅)C(O)-X₁- ó -N(R₅)C(X₁)NH-, en el que X₁ y X₂ son cada uno O ó S, R₅ es cada H ó C₁-C₅ grupo alquilo, n₁ es un número entero de 1~2; y B₁ es seleccionado de un grupo formado por,

10



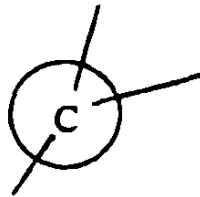
-Z₁-T₂-B₂ (h)

15



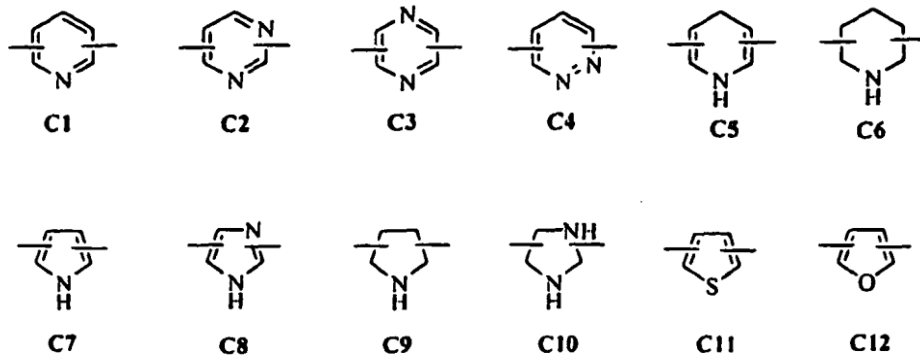
20

en el que R₆ y R₈ son cada uno H, halógeno, hidroxilo, C₁-C₃ alcoxi, amino, nitro, ciano o C₁-C₃ grupo alquilo inferior; R₇ y R₉ son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, mercapto, -ONO, -ONO₂ ó SNO, en el que R₇ y R₉ son iguales o diferentes;



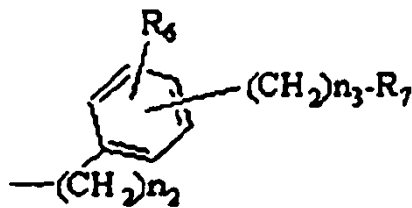
25

es C₅-C₆ un anillo heterocíclico saturado o insaturado de C₅-C₆ miembros que contiene 1~2 heteroátomos, en el que se selecciona el heteroátomo de un grupo formado por O, S y N, preferentemente,



5 más preferentemente, C1 (grupo piridilo) sustituido en las posiciones 2 y 6 ó en las posiciones 2 y 5, C7 (grupo pirrolilo) sustituido en la posición 2 y 5 o en las posiciones 2 y 4, C11 (grupo tiofenilo) o C12 (grupo furanilo); Z₁ es un grupo C₁-C₁₀ alquilo de cadena recta o cadena ramificada, preferentemente un grupo alquilo o cicloalquilo C₂-C₅ de cadena recta o ramificada que tiene sustituyente; Z₂ y Z₃ son cada uno de ellos independientemente H ó un grupo metilo, en el que Z₃ es H cuando Z₂ es un grupo metilo, Z₂ es H cuando Z₃ es un grupo metilo; T₂ es -X₁- ó -X₁-C (X₂)-, por el hecho de que X₁ y X₂ son cada una de ellas independientemente O ó S; B₂ es seleccionada de un grupo que consiste en dichos

10



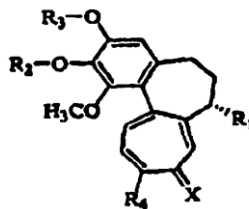
15 (b), -Z₁-R₇, (d) ó (e); n₂ es un número entero de 0~3, n₃ es un número entero de 0~5, n₄ es un número entero de 1~5, n₅ y n₆ son cada uno independientemente un número entero de 1~6;

20 (2) R₂ y R₃ son cada uno independientemente H, -PO₃H₂, fosfonato, sulfato, C₃-C₇ cicloalquilo, C₂-C₇ alquenilo, C₂-C₇ alquinilo, C₁-C₇ alcanilo, C₁-C₇ de cadena lineal o alquilo de cadena ramificada o azúcar, en el que el azúcar es un monosacárido como glucuronilo, glucosilo o galactosilo;

25 (4) X es O ó S.

2. Derivado tricíclico representado por la siguiente <Fórmula 1> o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

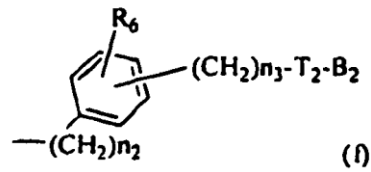
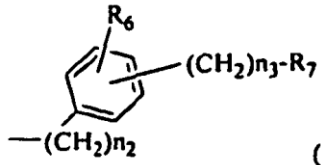
<Fórmula 1>



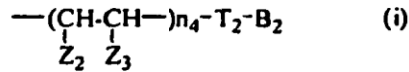
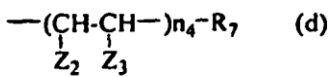
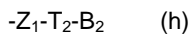
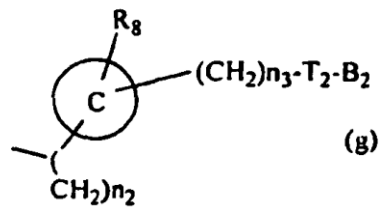
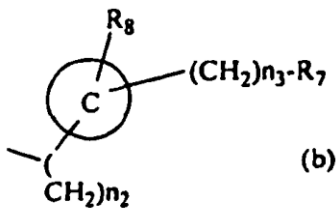
30 en el que,

(1) R₁ es -T₁-B₁:

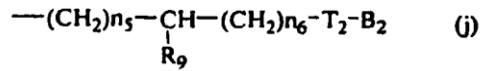
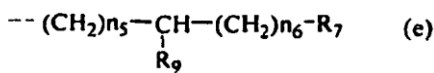
en el que T₁ es -X₁-, -X₁-C(X₂)-, -N(R₅)-, -N(R₅)C(X₂)-, -N(R₅)S(O)_{n₁}-, -N(R₅)C(O)-X₁- ó -N(R₅)C(X₁)NH- en el que X₁ y X₂ son cada uno O ó S, R₅ es un H ó grupo C₁-C₅ alquilo; n₁ es un número entero de 1-2; y B₁ es seleccionado de un grupo que consiste en



5

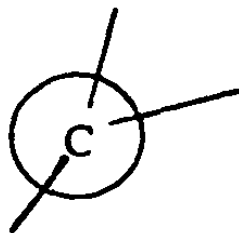


10



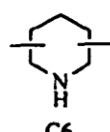
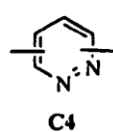
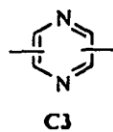
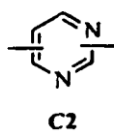
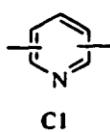
15

en el que R₆ es , halógeno, hidroxí, C₁-C₃ alcoxi, amino, nitro, ciano ó C₁-C₃ grupo alquilo inferior; R₈ es H, halógeno, hidroxí, C₁-C₃ alcoxi, amino, nitro, ciano ó C₁-C₃ grupo alquilo inferior; R₇ y R₉ son cada uno independientemente halógeno, hidroxí, mercapto, -ONO, -ONO₂ ó SNO, en el que R₇ y R₉ son iguales o diferentes;

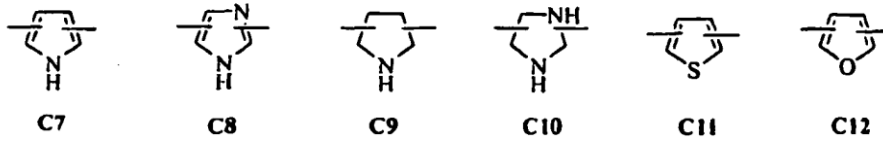


20

es un anillo heterocíclico C₅-C₆ saturado o insaturado que contiene 1-2 heteroátomos, en el que se selecciona el heteroátomo de un grupo formado por O, S y N, preferentemente,



25



5 más preferentemente, C1 (grupo piridilo) sustituido en las posiciones 2 y 6 ó en las posiciones 2 y 5, C7 (grupo pirrolilo) sustituido en la posición 2 y 5 o en las posiciones 2 y 4, C11 (grupo tiofenilo) o C12 (grupo furanilo); Z₁ es un grupo C₁-C₁₀ alquilo de cadena recta o cadena ramificada, preferentemente un grupo C₂-C₅ alquilo o cicloalquilo de cadena recta o ramificada que tiene sustituyente; Z₂ y Z₃ son cada uno de ellos independientemente H ó un grupo metilo, en el que Z₃ es H cuando Z₂ es un grupo metilo, Z₂ es H cuando Z₃ es un grupo metilo; T₂ es -X₁- ó -X₁-C (X₂)-, por el hecho de que X₁ y X₂ son cada una de ellos independientemente O ó S; B₂ es seleccionado de un grupo que consiste en dichos (a), (b), -Z₁-R₇, (d) ó (e); n₂ es un número entero de 0~3, n₃ es un número entero de 0~5, n₄ es un número entero de 1~5, n₅ y n₆ son cada uno independientemente un número entero de 1~6;

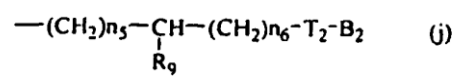
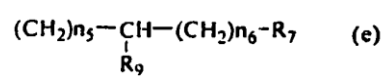
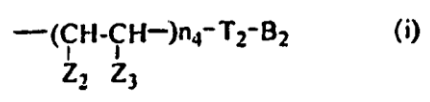
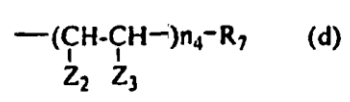
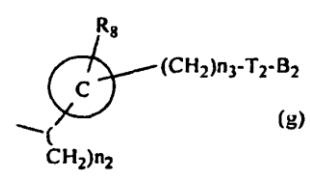
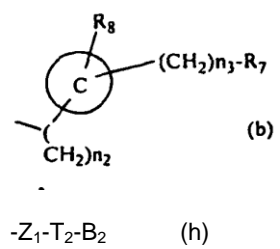
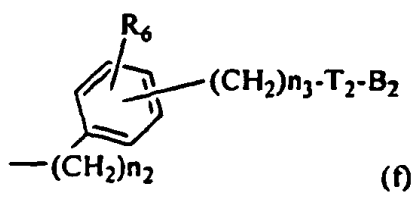
10 (2) R₂ y R₃ son cada uno independientemente H, -PO₃H₂, fosfonato, sulfato, C₃-C₇ cicloalquilo, C₂-C₇ alquenoilo, C₂-C₇ alquinoilo, C₁-C₇ alcanilo, C₁-C₇ de cadena lineal o alquilo de cadena ramificada o azúcar, en el que el azúcar es un monosacárido como glucuronilo, glucosilo o galactosilo;

15 (3) R₄ es OCH₃, SCH₃ ó NR₁₀R₁₁, en el que R₁₀ y R₁₁ son cada uno independientemente H ó C₁₋₅ alquilo;

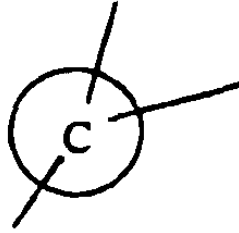
(4) X es O ó S.

20 3. Derivados tricíclicos o las sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de la <Fórmula 1> está caracterizado por lo siguiente:

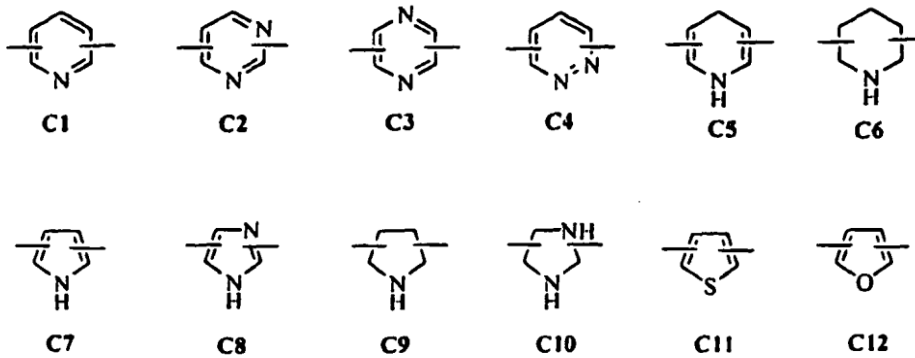
(1) R₁ es -T₁-B₁:
 en el que T₁ es -N(R₅)C(X₂)-, -N(R₅)C(O)-X₁- ó -N(R₅)C(X₁)NH-, cuando X₁ y X₂ son cada uno O, R₅ es cada H ó C₁-C₅ grupo alquilo; y B₁ es seleccionado de un grupo que consiste en



en el que R_6 y R_8 son cada uno H, halógeno, hidroxilo, $C_1\text{~}C_3$ alcoxi, amino, nitro, ciano o $C_1\text{~}C_3$ grupo alquilo inferior; R_7 y R_9 son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, mercapto (tiol), -ONO, -ONO₂ ó SNO, en el que R_7 y R_9 son iguales o diferentes;



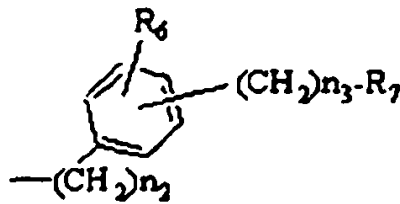
5 es $C_5\text{~}C_6$ un miembro saturado o insaturado de anillo heterocíclico que contiene 1~2 del heteroátomo, en el que se selecciona el heteroátomo de un grupo formado por O, S y N, preferentemente,



10 más preferentemente, C1 (grupo piridilo) sustituido en las posiciones 2 y 6 ó en las posiciones 2 y 5, C7 (grupo pirrolilo) sustituido en la posición 2 y 5 o en las posiciones 2 y 4, C11 (grupo tiofenilo) o C12 (grupo furanilo); un enlace de sustituyentes que puede estar en posición simétrica o asimétrica; Z_1 es un grupo $C_1\text{~}C_{10}$ alquilo de cadena recta o cadena ramificada, preferentemente un grupo $C_2\text{~}C_5$ alquilo o cicloalquilo de cadena recta o ramificada que tiene sustituyente; Z_2 y Z_3 son cada uno de ellos independientemente H ó un grupo metilo, en el que Z_3 es H cuando Z_2 es un grupo metilo, Z_2 es H cuando Z_3 es un grupo metilo; T_2 es - X_1 - ó - X_1 -C (X_2)-, por el hecho de que X_1 y X_2 son cada uno de ellos independientemente O ó S; B_2 es seleccionado de un grupo que consiste en dichos

15

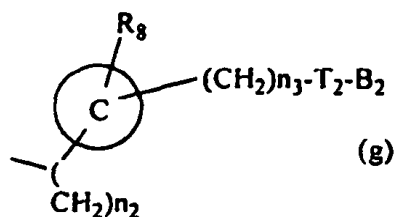
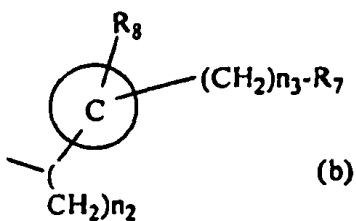
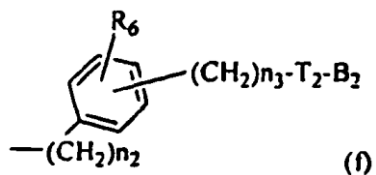
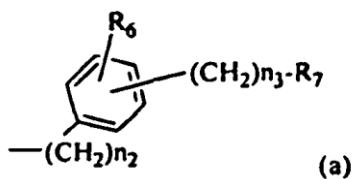
20



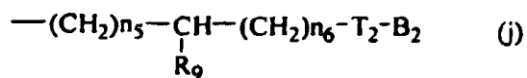
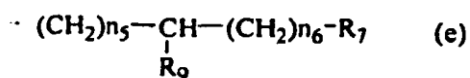
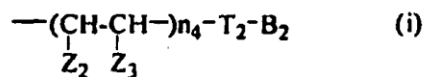
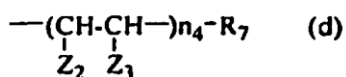
25 (b), - Z_1 - R_7 , (d) ó (e); n_2 es un número entero de 0~3, n_3 es un número entero de 0~5, n_4 es un número entero de 1~3, n_5 y n_6 son cada uno independientemente un número entero de 1~3;
 (2) R_2 y R_3 son cada uno independientemente $C_3\text{~}C_7$ cicloalquilo ó $C_1\text{~}C_7$ alquilo;
 (3) R_4 es SCH₃ ó OCH₃;
 (4) X es O ó S.

30 4. Derivados tricíclicos o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según la reivindicación 2, en el que el compuesto de la <Fórmula 1> está caracterizado por lo siguiente:

35 (1) R_1 es - T_1 - B_1 :
 en el que T_1 es -N(R_5)C(X_2)-, -N(R_5)C(O)- X_1 - ó -N(R_5)C(X_1)NH-, cuando X_1 y X_2 son cada uno O, R_5 es H ó un grupo $C_1\text{~}C_5$ alquilo; y B_1 es seleccionado de un grupo que consiste en

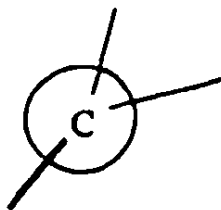


5 -Z1-T2-B2 (h)

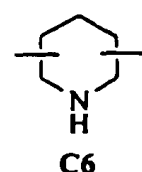
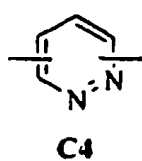
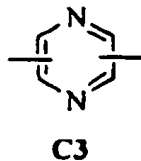
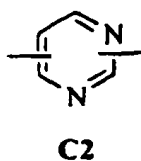
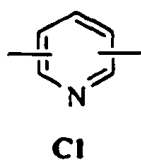


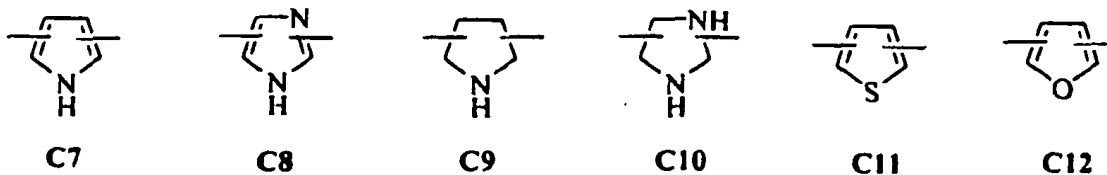
10 en el que R₆ es halógeno, hidroxilo, C₁-C₃ alcoxi, amino, nitro, ciano o C₁-C₃ grupo alquilo inferior; R₈ es H, halógeno, hidroxilo, C₁-C₃ alcoxi, amino, nitro ciano ó C₁-C₃ grupo alquilo inferior; R₇ y R₉ son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, mercapto, -ONO, -ONO₂ ó SNO, en el que R₇ y R₉ son iguales o diferentes;

15



20 un anillo heterocíclico saturado o insaturado de C₅-C₆ miembros que contiene 1-2 heteroátomos, en el que se selecciona el heteroátomo de un grupo formado por O, S y N, preferentemente,





- 5 más preferentemente, C1 (grupo piridilo) sustituido en las posiciones 2 y 6 ó en las posiciones 2 y 5, C7 (grupo pirrolilo) sustituido en la posición 2 y 5 o en las posiciones 2 y 4, C11 (grupo tiofenilo) o C12 (grupo furanilo); un enlace de sustituyentes que puede estar en posición simétrica o asimétrica; Z₁ es un grupo C₁~C₁₀ alquilo de cadena recta o cadena ramificada, preferentemente un grupo C₂~C₅ alquilo o cicloalquilo de cadena recta o ramificada que tiene sustituyente; Z₂ y Z₃ son cada una de ellas independientemente H ó un grupo metilo, en el que Z₃ es H cuando Z₂ es un grupo metilo, Z₂ es H cuando Z₃ es un grupo metilo; T₂ es -X₁- ó -X₁-C (X₂)-, por el hecho de que X₁ y X₂ son cada uno de ellos independientemente O ó S; B₂ es seleccionado de un grupo que consiste en dichos (a), (b), -Z₁-R₇, (d) ó (e); n₂ es un número entero de 0~3, n₃ es un número entero de 0~5, n₄ es un número entero de 1~5, n₅ y n₆ son cada uno independientemente un número entero de 1~6;
- 10 (2) R₂ y R₃ son cada uno independientemente son C₃~C₇ cicloalquilo ó C₁~C₇ alquilo;
- 15 (3) R₄ es SCH₃ ó OCH₃;
- (4) X es O ó S.

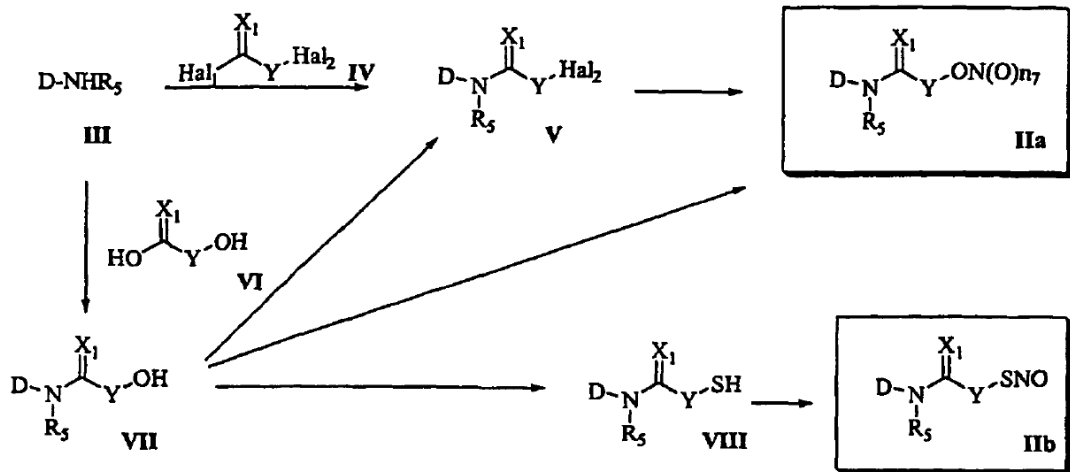
5. Derivados tricíclicos o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según alguna de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el derivado tricíclico comprende:

- 20 1)6-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-nicotinamida;
- 25 2)[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]- amida del ácido 5-nitrooximetil-furan-2-carboxílico;
- 30 5)[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidrobenzo[a]heptalen-7-il]-amida del ácido 6-nitrooximetil-piridin-2-carboxílico;
- 35 6)-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]- amida del ácido 5-nitrooximetil-tiofen-2-carboxílico;
- 40 8) N-[(7S)-3-etoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-2-fluoro-3-nitrooximetil-benzamida;
- 45 9)2-fluoro-N-[(7S)-3-isopropoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-3-nitrooximetil-benzamida;
- 50 10)2-fluoro-3-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida;
- 55 11)N-[(7S)-3-ciclopentiloxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-2-fluoro-3-nitrooximetil-benzamida;
- 12)3-fluoro-5-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida;
- 13)N-[(7S)-3-etoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-3-fluoro-5-nitrooximetil-benzamida;
- 14)3-fluoro-N-[(7S)-3-isopropoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-5-nitrooximetil-benzamida;
- 15)N-[(7S)-3-ciclopentiloxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo(a]heptalen-7-il-3-fluoro-5-nitrooximetil-benzamida;
- 16)4-fluoro-3-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida;

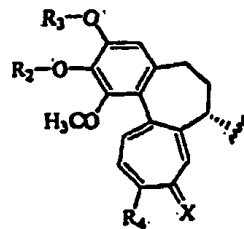
- 17)2-fluoro-5-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[alheptalen-7-il]-benzamida;
- 5 18)3-hidroxi-5-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida;
- 10 20)2-hidroxi-4-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida;
- 21)[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-amida del ácido 4-nitrooximetil-tiofen-2-carboxílico;
- 15 22)[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-amida del ácido 3-nitrooximetil-tiofen-2-carboxílico;
- 25 25)5-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-piridin-2-il-metilester del ácido 3-nitrooxibenzoico;
- 20 26)5-((7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil)piridin-2-il-metilester del ácido 4-nitrooxibutirico;
- 25 27)6-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-piridin-2-il-metilester del ácido 3-nitrooximetil-benzoico;
- 30 28)6-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-piridin-2-il-metilester del ácido 4-nitrooxibutirico;
- 35 29)2-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-fenilester del ácido 3-nitrooximetil-benzoico;
- 40 30)2-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-fenilester del ácido 4-nitrooxibutirico;
- 45 31)3-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-fenilester del ácido 3-nitrooximetil-benzoico;
- 50 32)3-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-fenilester del ácido 4-nitrooxibutirico;
- 55 33)3-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-bencilester del ácido 3-nitrooximetil-benzoico;
- 60 34)3-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoil]-bencilester del ácido 4-nitrooxibutirico;
- 65 37)3-fluoro-S-nitrosooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida;
- 39)3-fluoro-5-nitrosotiometil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida;
- 40)3-fluoro-5-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3,10-tetrametoxi-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida;
- 42)3-fluoro-N-metil-5-nitrooximetil-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-benzamida;
- 43)2-(3-fluoro-5-nitrooximetil-fenil)-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-acetamida; o
- 44)2-(2-fluoro-5-nitrooximetil-fenil)-N-[(7S)-1,2,3-trimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il]-acetamida.
6. Método para preparar los derivados tricíclicos representado en el <Esquema 1> que comprende las etapas de:

- 5 (1) la reacción del compuesto de la fórmula (III) con el compuesto de fórmula (IV) o el compuesto de fórmula (VI) es llevada a cabo para proporcionar el compuesto de fórmula (V) o el compuesto de fórmula (VII), o la reacción del compuesto resultante de fórmula (VII) con el compuesto halógeno es llevada a cabo para proporcionar el compuesto de fórmula (V) (etapa 1); y
 (2) la nitración o la nitrosación del compuesto preparado de fórmula (V) o el compuesto de fórmula (VII) es llevada a cabo para proporcionar el compuesto de fórmula (IIa) (etapa 2).

<Esquema 1>

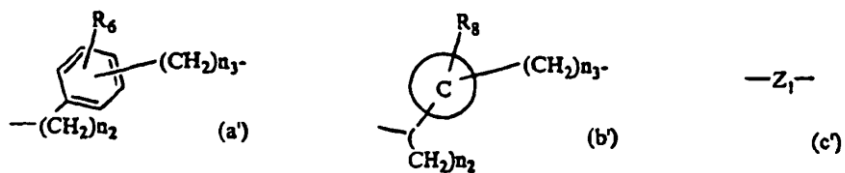


- 10 en el que, D es

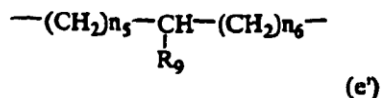
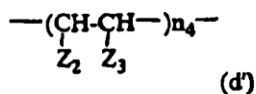


- 15 y R₂, R₃, R₄ y X son iguales que los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4;

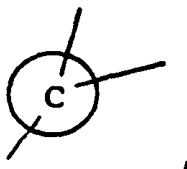
R₅ es H o un alquilo de bajo peso molecular; X₁ es O ó S; Hal₁ y Hal₂ son halógenos; Hal₁ y Hal₂ de la fórmula general (IV) y (V) son cada uno iguales o diferentes halógenos, por ejemplo F, Cl, Br ó I; Y indica la fórmula general (a'), y (b'), (c'), (d') y (e') respectivamente,



- 20



en el que,



5

$R_6, R_8, R_9, Z_1, Z_2, Z_3, n_2, n_3, n_4, n_5$ y n_6 son los mismos definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

10 7. Agente anticanceroso o agente antiproliferación, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que contienen derivados tricíclicos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como un ingrediente eficaz.

8. Inhibidor de la angiogénesis, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene derivados tricíclicos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como ingrediente eficaz.

15 9. Utilización de un compuesto de derivados tricíclicos o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer o enfermedades que pueden ser tratadas por un agente antiproliferación.

20 10. Utilización de un compuesto de derivados tricíclicos o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento para la inhibición de la angiogénesis.

25 11. Compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su utilización como agente anticanceroso o agente antiproliferación.

12. Compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su utilización como inhibidor de la angiogénesis.

FIGURA 1

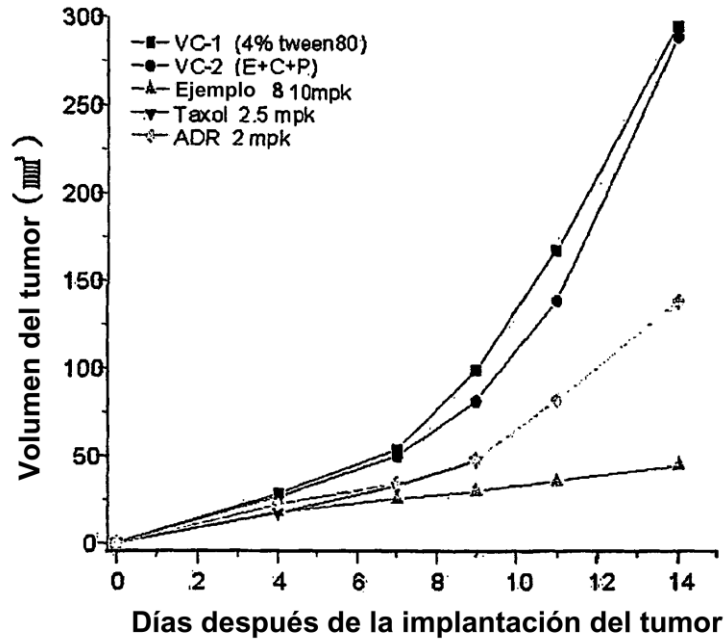


FIGURA 2

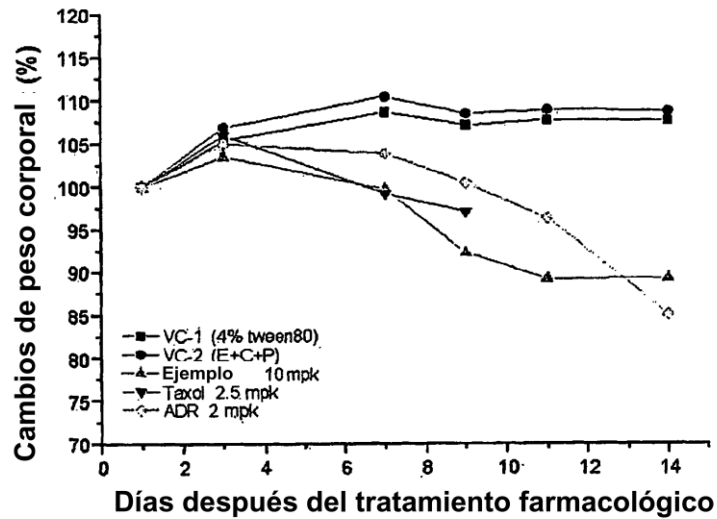


FIGURA 3

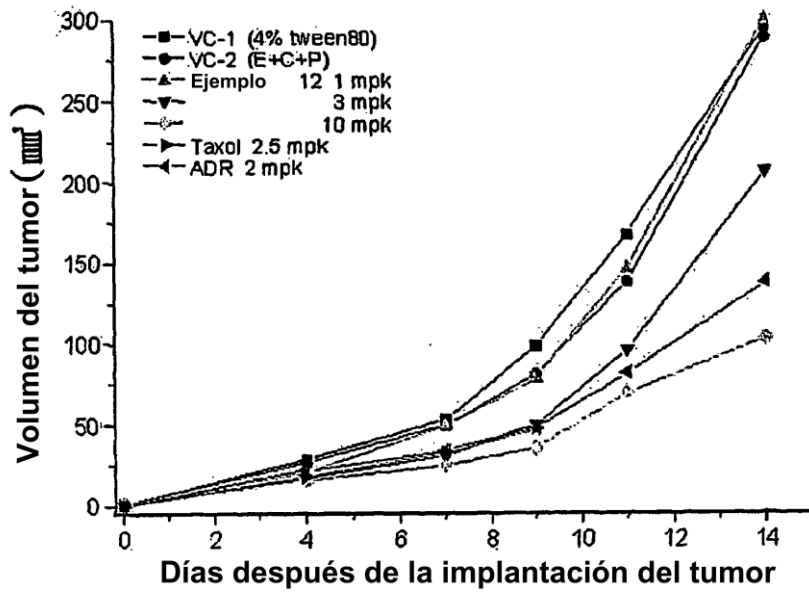


FIGURA 4

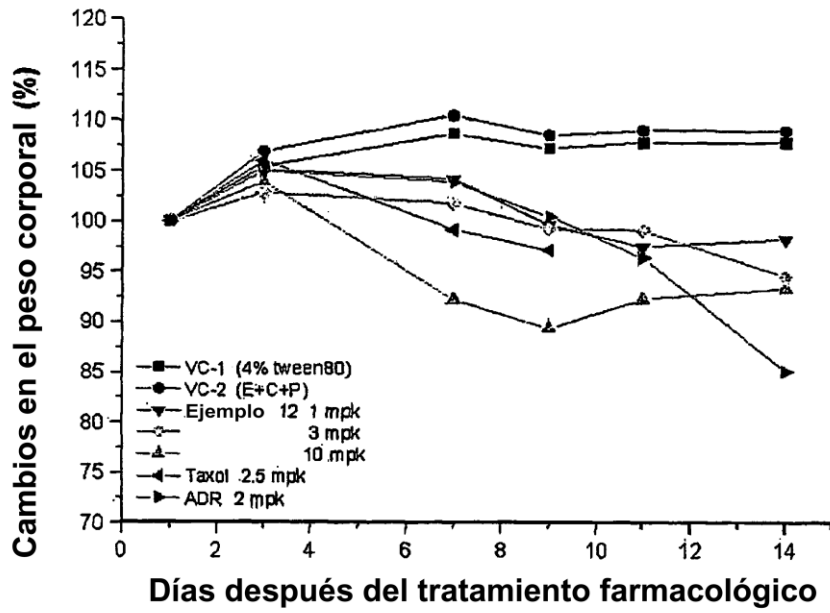


FIGURA 5

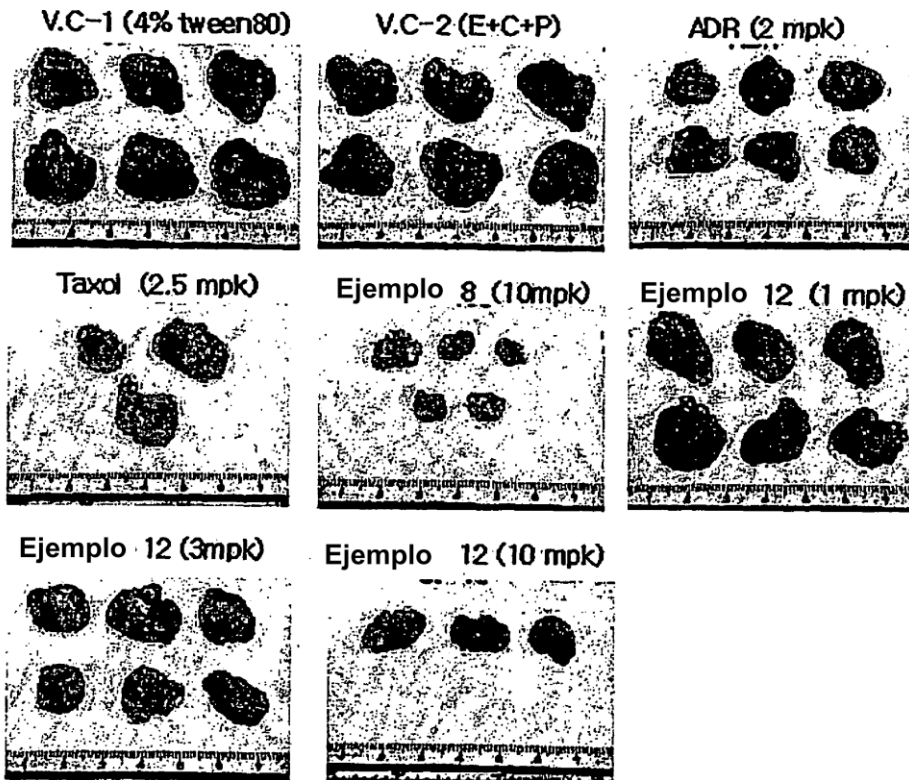
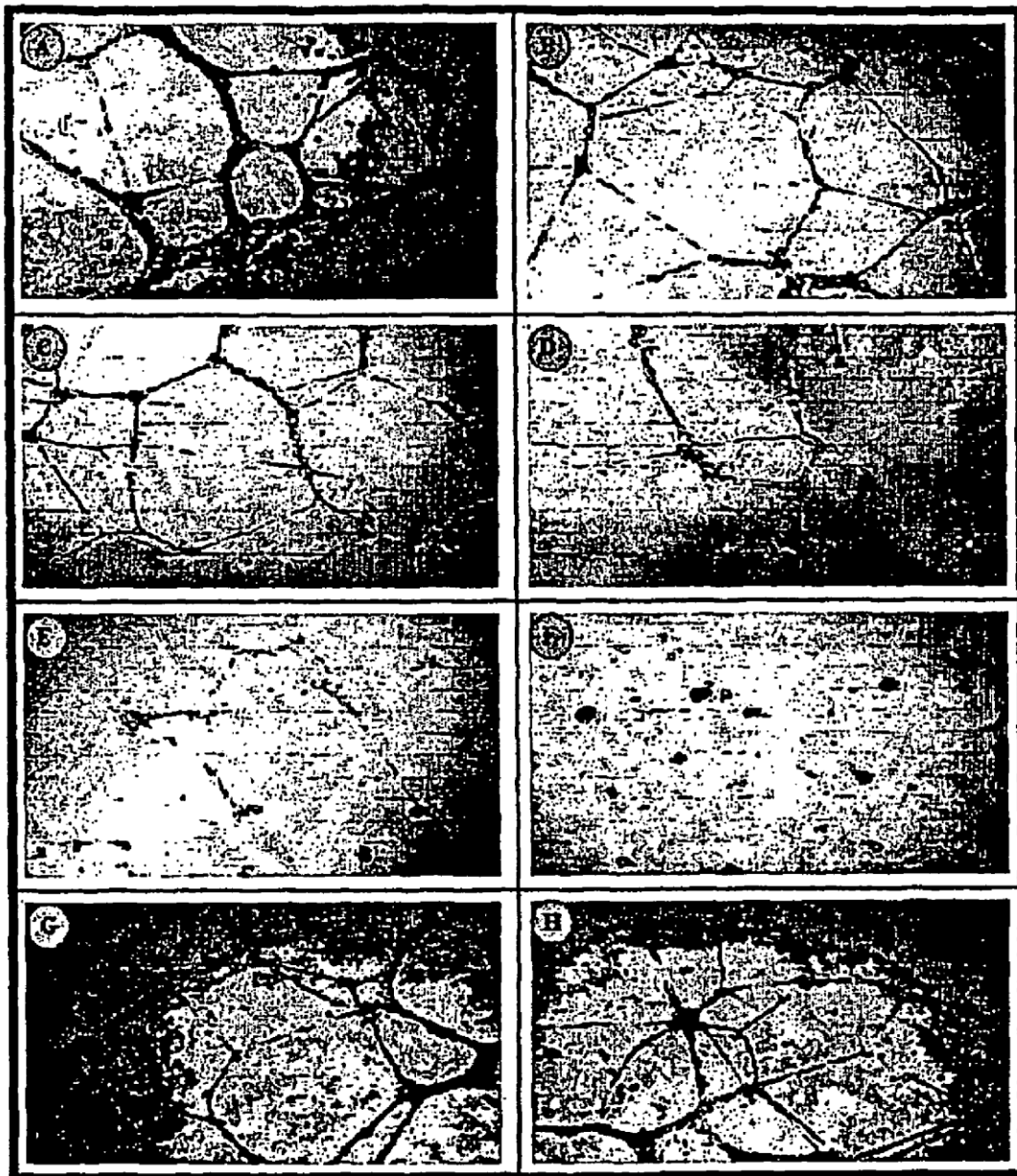


FIGURA 6



A:Control del disolvente, **B:**Ejemplo 12 (0,3 ug/ml), **C:** Ejemplo 12 (1 ug/ml),
D: Ejemplo 12 (3 ug/ml), **E:** Ejemplo 12 (10 ug/ml), **F:** Ejemplo 12 (30 ug/ml),
G:fumagilina 10 ug/ml, **H:**doxorrubicina 0,3 ug/ml.

Aumento original 100X