



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 193**

51 Int. Cl.:

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 209/80 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05798619 .2**

96 Fecha de presentación : **16.09.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1907394**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2008**

54

Título: **Nuevos derivados que contienen heteroátomos tetracíclicos útiles como moduladores de receptores de hormonas esteroideas sexuales.**

30

Prioridad: **20.09.2004 US 611376 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.10.2011

73

Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72

Inventor/es: **Sui, Zhihua;**
Zhang, Xuqing y
Li, Xiaojie

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 366 193 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

Nuevos derivados que contienen heteroátomos tetracíclicos útiles como moduladores de receptores de hormonas esteroideas sexuales.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados que contienen heteroátomos tetracíclicos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de trastornos mediados por uno o más receptores de hormonas esteroideas sexuales. Los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor de estrógeno selectivo, de progestina y/o andrógenos selectivo.

Antecedentes de la invención

- 10 Los estrógenos son un grupo de hormonas femeninas esenciales para el proceso reproductivo y para el desarrollo del útero, mamas y otros cambios físicos asociados con la pubertad. Los estrógenos tienen un efecto en diversos tejidos a lo largo del cuerpo de una mujer, no solamente los implicados en el proceso reproductivo, tales como el útero, mamas y genitales externos, sino también tejidos en el sistema nervioso central, huesos, el hígado, piel y el tracto urinario. Los ovarios producen la mayoría de los estrógenos en el cuerpo de una mujer.

- 15 La menopausia se define como el cese permanente de la menstruación debido a la pérdida de función folicular ovárica y la casi completa terminación de producción de estrógenos. La transición de la mediana edad de la menopausia se caracteriza por una reducción en estrógenos que provoca síntomas tanto a corto plazo como a largo plazo con los sistemas vasomotor, urogenital, cardiovascular, esquelético y nervioso central, tales como sofocos, atrofia urogenital, riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular, osteoporosis, alteración cognitiva y psicológica, incluyendo un riesgo aumentado de trastornos cognitivos y enfermedad de Alzheimer (EA).

El setenta y cinco por ciento de todas las mujeres experimentan alguna aparición de síntomas vasomotores asociados con el comienzo de la menopausia tales como sudor corporal y sofocos. Estos síntomas pueden comenzar varios años antes de la menopausia y en algunas mujeres pueden continuar durante más de 10 años, de forma relativamente constante, o como ataques instantáneos sin una causa definible que los provoquen.

- 25 Los síntomas urogenitales asociados con el comienzo de la menopausia que implican a la vagina incluyen una sensación de sequedad, quemazón, picor, dolor durante las relaciones sexuales, sangrado superficial y descarga, junto con atrofia y estenosis. Los síntomas que implican el tracto urinario incluyen una sensación de quemazón durante la micción, urgencia frecuente, infecciones del tracto urinario recurrentes e incontinencia urinaria. Se ha indicado que estos síntomas aparecen en hasta el 50 % de todas las mujeres cerca el momento de la menopausia y son más frecuentes unos años después de la menopausia. Si se dejan sin tratar, los problemas pueden convertirse en permanentes.

- 35 El ataque al corazón y la apoplejía son causas principales de morbilidad y mortalidad entre mujeres mayores. La morbilidad femenina por estas enfermedades aumenta rápidamente después de la menopausia. Las mujeres que experimentan menopausia prematura están en un mayor riesgo coronario que mujeres menstruantes de edad similar. La presencia de estrógeno en el suero tiene un efecto positivo en los lípidos del suero. La hormona promueve la vasodilatación de los vasos sanguíneos y potencia la formación de nuevos vasos sanguíneos. De este modo la reducción en los niveles de estrógenos en suero en mujeres posmenopáusicas da como resultado un efecto cardiovascular adverso. Adicionalmente, se ha planteado como teoría que las diferencias en la capacidad de la sangre para coagular pueden explicar la diferencia observada en la aparición de enfermedad cardíaca antes y después de la menopausia.

- 45 El esqueleto está en un proceso continuo de degeneración y regeneración del hueso en una interacción cuidadosamente regulada entre las células óseas. Estas células están afectadas directamente por el estrógeno. La deficiencia de estrógeno da como resultado una pérdida de estructura ósea y reducción en fuerza ósea. La pérdida rápida de masa ósea durante el año inmediatamente posterior a la menopausia conduce a osteoporosis postmenopáusica y riesgo aumentado de fractura.

- 50 La deficiencia de estrógenos también es una de las causas para los cambios degenerativos en el sistema nervioso central y pueden conducir a enfermedad de Alzheimer (AE) y un deterioro de la cognición. Pruebas recientes sugieren una asociación entre el estrógeno, la menopausia y la cognición. Más particularmente, se ha indicado que la terapia de reemplazo de estrógenos y el uso de estrógenos en mujeres pueden evitar el desarrollo de EA y mejorar la función cognitiva.

- 55 La terapia de reemplazo hormonal (HRT), más específicamente terapia de reemplazo de estrógenos (ERT), se prescribe habitualmente para atajar los problemas médicos asociados con la menopausia y también para ayudar a impedir la osteoporosis y complicaciones cardiovasculares primarias (tales como enfermedad de la arteria coronaria) de una manera tanto preventiva como terapéutica. Como tal, HRT se considera una terapia médica para prolongar la duración de vida media de mujeres postmenopáusicas y proporcionar una mejor calidad de vida.

La ERT alivia eficazmente los síntomas climatéricos y síntomas urogenitales y ha mostrado algunos beneficios en la prevención y el tratamiento de enfermedad cardiaca en mujeres posmenopáusicas. Informes clínicos han mostrado que ERT redujo las tasas de ataques cardíacos y tasas de mortalidad en poblaciones que recibieron ERT frente a poblaciones similares sin ERT. La ERT iniciada poco después de la menopausia también puede ayudar a mantener la masa ósea durante varios años. Investigaciones controladas han mostrado que el tratamiento con ERT tiene un efecto positivo incluso en mujeres mayores hasta 75 años de edad.

Sin embargo, existen numerosos efectos no deseables asociados con ERT que reducen la conformidad del paciente. Tromboembolismo venoso, enfermedad de la vesícula biliar, reanudación de las menstruaciones, mastodinia y un posible riesgo aumentado de desarrollar cáncer uterino y/o de mama son los riesgos asociados con ERT. Hasta el 30 % de las mujeres a las que se prescribe ERT no presenta la prescripción y la tasa de abandono para ERT está entre el 38 % y el 70 %, siendo las preocupaciones sobre la salud y efectos negativos (hinchazón y hemorragia intermenstrual) las razones más importantes para el abandono.

Una nueva clase de agentes farmacológicos conocidos como moduladores del receptor de estrógeno selectivo o SERM se han diseñado y desarrollado como alternativas para HRT. El raloxifeno, un SERM de benzotiofeno no esteroideo se comercializa en los Estados Unidos y Europa para la prevención y tratamiento de osteoporosis con el nombre comercial de Evista®. El raloxifeno ha mostrado que reduce la pérdida de hueso y evita la fractura sin estimular de forma negativa el tejido endometrial y mamario, aunque el raloxifeno es un poco menos eficaz que ERT para proteger contra pérdida de hueso. El raloxifeno es único y difiere significativamente de ERT en tanto que no estimula el endometrio y tiene el potencial para prevenir cáncer de mama. El raloxifeno también ha demostrado efectos agonistas de estrógeno beneficiosos en factores de riesgo cardiovascular, más específicamente a través de una reducción rápida y prolongada de los niveles de colesterol lipoproteico de baja densidad en pacientes tratados con raloxifeno. Además se ha mostrado que el raloxifeno reduce la concentración en plasma de homocisteína, un factor de riesgo independiente para aterosclerosis y enfermedad tromboembólica.

Sin embargo, se ha indicado que el raloxifeno empeora los síntomas asociados con la menopausia tales como sofocos y sequedad vaginal y no mejora la función cognitiva en pacientes mayores. Los pacientes que toman raloxifeno han mostrado tasas mayores de sofocos en comparación con placebo o usuarios de ERT y más calambres en la pierna que usuarios de placebo, aunque las mujeres que tomaron ERT tienen una mayor incidencia de hemorragia vaginal e incomodidad de mamas que usuarios de raloxifeno o placebo.

Hasta el momento, ni el raloxifeno ni ninguno de los otros compuestos SERM disponibles actualmente han mostrado tener la capacidad para proporcionar todos los beneficios de la ERT disponible en la actualidad, tales como controlar el síndrome posmenopáusico y evitar EA, sin provocar efectos secundarios negativos tales como aumentar el riesgo de cáncer de endometrio y de mama y la hemorragia. Por lo tanto existe una necesidad de compuestos que sean moduladores del receptor de estrógeno selectivo y que proporcionen todos los beneficios de ERT confrontando también los trastornos e infecciones vasomotores, urogenitales y cognitivos asociados con la reducción de estrógenos sistémicos asociada con la menopausia.

Los andrógenos son las hormonas esteroides anabólicas de animales, que controlan la masa muscular y esquelética, la maduración del sistema reproductivo, el desarrollo de características sexuales secundarias y el mantenimiento de fertilidad en el hombre. En la mujer, la testosterona se convierte en estrógeno en la mayoría de los tejidos diana, pero los andrógenos en sí mismos pueden desempeñar un papel en la fisiología femenina normal, por ejemplo, en el cerebro. El andrógeno principal hallado en suero es testosterona y este es el compuesto eficaz en tejidos tales como los testículos y la hipófisis. En próstata y piel, la testosterona se convierte a dihidrotestosterona (DHT) por la acción de 5α -reductasa. DHT es un andrógeno más potente que la testosterona debido a que se une más fuertemente al receptor de andrógenos.

Como todas las hormonas esteroides, los andrógenos se unen a un receptor específico dentro de las células de tejidos diana, en este caso el receptor de andrógenos. Este es un miembro de la familia del factor de transcripción de receptor nuclear. La unión del andrógeno al receptor lo activa y provoca que se una a sitios de unión a ADN adyacentes a genes diana. Desde allí interactúa con proteínas coactivadoras y factores de transcripción básicos para regular la expresión del gen. Por lo tanto, mediante su receptor, los andrógenos provocan cambios en la expresión génica en células. Estos cambios en última instancia tienen consecuencias en la producción metabólica, diferenciación o proliferación de la célula que son visibles en la fisiología del tejido diana.

Aunque los moduladores de la función del receptor de andrógenos se han empleado clínicamente durante algún tiempo, tanto los compuestos esteroideos (Basaria, S., Wahlstrom, J.T., Dobs, A.S., J. Clin Endocrinol Metab (2001), 86, pág. 5108-5117; Shahidi, N.T., Clin Therapeutics, (2001), 23, pág. 1355-1390) como no esteroideos (Newling, D.W., Br. J. Urol., 1996, 77 (6), pág. 776-784) tienen desventajas significativas relacionadas con sus parámetros farmacológicos, incluyendo ginecomastia, dolor mamario y hepatotoxicidad. Además, se han observado interacciones fármaco-fármaco en pacientes que reciben terapia anticoagulación usando coumarinas. Finalmente, pacientes con sensibilidades a anilina pueden verse comprometidos por los metabolitos de antiandrógenos no esteroideos.

Los agonistas y antagonistas no esteroideos del receptor de andrógenos son útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos y enfermedades. Más particularmente, pueden emplearse agonistas del receptor de

andrógenos en el tratamiento de cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo en mujeres, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama y acné. Pueden emplearse antagonistas del receptor de andrógenos en la anticoncepción masculina, mejora del rendimiento masculino, así como en el tratamiento de cáncer, SIDA, caquexia y otros trastornos.

5 La progesterona desempeña un papel principal en la salud y funcionamiento reproductivos. Sus efectos en, por ejemplo, el útero, mama, cérvix y unidad pituitaria-hipotalámica están bien establecidos. Las acciones de la progesterona así como antagonistas de la progesterona están mediadas por el receptor de progesterona (PR). En la célula diana, la progesterona produce un cambio dramático en la conformación del PR que está asociado con la transformación del PR desde una forma sin unión a ADN a una que se unirá a ADN. Esta transformación se
10 acompaña de una pérdida de proteínas de choque térmico asociadas y dimerización. El dímero de PR activado se une después a secuencias de ADN específicas dentro de la región promotora de genes sensibles a progesterona. Se cree que el PR unido a agonista activa la transcripción asociándose con coactivadores, que actúan como factores de enlace entre el receptor y la maquinaria de transcripción general. Esto se sigue de aumentos en la tasa de transcripción produciendo efectos agonistas en los niveles celular y tisular. Estos ligandos del receptor de
15 progesterona muestran un espectro de actividad que varía de antagonistas puros a agonistas/antagonistas mixtos.

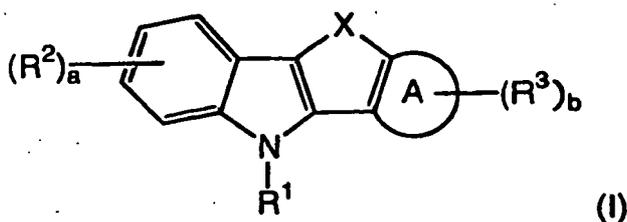
En 1982, se anunció el descubrimiento de compuestos que se unen al receptor de progesterona, antagonizan los efectos del receptor de progesterona y antagonizan los efectos de progesterona. Aunque compuestos tales como estrógenos y ciertos inhibidores de enzima pueden prevenir los efectos fisiológicos de progesterona endógena, el término "antiprogestina" se limita a los compuestos que se unen al receptor de progestina. Un informe del Instituto de
20 Medicina (Donaldson, Molly S.; Dorflinger, L.; Brown, Sarah S.; Benet, Leslie Z., Editors, Clinical Applications of Mifepristone (RU 486) and Other antiprogestins, Committee on antiprogestins: Assessing the science, Institute medicine, National Academy Press, 1993) resumió varias afecciones médicas relacionadas con el efecto de antiprogestinas. A la vista del papel principal que la progesterona desempeña en la reproducción, no es sorprendente que las antiprogestinas puedan desempeñar una parte en el control de la fertilidad, incluyendo
25 anticoncepción, inducción de menstruación y terminación médica del embarazo, pero existen muchos otros usos potenciales que se han apoyado por estudios clínicos o preclínicos pequeños, tales como parto y nacimiento; tratamiento de leiomiomas uterinos (fibroides), tratamiento de endometriosis; HRT; cánceres de mama; anticoncepción masculina, etc..

Los efectos y usos de agonistas de progesterona se han establecido bien. Además, se ha mostrado recientemente que ciertos compuestos estructuralmente relacionados con las antiprogestinas conocidas tienen actividad agonista en ciertos sistemas biológicos (por ejemplo, los efectos de progestina clásicos en el útero de conejo inmaduro
30 estimulado con estrógeno; véase C. E. Cook y col., Life Sciences, 52, 155-162 (1993)). Tales compuestos son agonistas parciales en sistemas de receptor derivados de células humanas, en los que se unen a un sitio distinto de los sitios tanto de progestina como de antiprogestina (Wagner y col., Proc. Natl. Acad. Sci. 93, 8739-8744 (1996)). Por lo tanto la clase general de antiprogestinas puede tener subclases, que pueden variar en sus perfiles clínicos.

Los compuestos que imitan a algunos de los efectos de la progesterona (agonistas), antagonizan estos efectos (antagonistas, antiprogestinas) o muestran efectos mixtos (agonistas parciales o agonista/antagonista mixtos), conocidos como moduladores del receptor de progesterona (PRM) pueden ser útiles en el tratamiento de una
40 diversidad de patologías y afecciones. Los agonistas de PR se han usado en anticonceptivos femeninos y en terapia hormonal postmenopáusica. Estudios recientes en mujeres y primates no humanos muestran que los antagonistas de PR también pueden tener potencial como agentes anticonceptivos y para el tratamiento de diversas enfermedades ginecológicas y obstétricas, incluyendo fibroides, endometriosis y, posiblemente, cánceres dependientes de hormonas. Los agonistas y antagonistas de PR disponibles clínicamente son compuestos esteroideos y con frecuencia provocan diversos efectos secundarios debido a su interacción funcional con otros
45 receptores esteroideos. Recientemente, han surgido numerosos agonistas y antagonistas de PR no esteroideos selectivos de receptor. Los antagonistas de PR no esteroideos, que son estructuralmente distintos de la clase de esteroideos, pueden tener mayor potencial para selectividad frente a otros receptores esteroideos.

Sumario de la Invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



en la que

X se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S y NR^{A} -; en la que R^{A} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -C(O)-alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-4} - $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$ y $-\text{L}^1-\text{R}^4-(\text{L}^2)_c-\text{R}^5$;

5 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -C(O)-alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-4} - $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$ y $-\text{L}^1-\text{R}^4-(\text{L}^2)_c-\text{R}^5$;

A

es una estructura de anillos aromática, parcialmente insaturada o saturada de cinco a siete miembros, que contiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S; en la que el heteroátomo o heteroátomos no son el átomo o átomos puente;

10 a es un número entero seleccionado de 0 a 2;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, -O-aralquilo, -C(O)-alquilo C_{1-4} , -C(O)O-alquilo C_{1-4} , -OC(O)-alquilo C_{1-4} , -O-SO₂-alquilo C_{1-4} , -O-SO₂-(alquilo C_{1-4} halogenado) y -O-Si(CH₃)₂(t-butilo);

b es un número entero seleccionado de 0 a 2;

15 R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, ciano, nitro, amino, C_{1-4} alquilamino, di(alquil C_{1-4})amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, -O-aralquilo, -C(O)-alquilo C_{1-4} , -C(O)O-alquilo C_{1-4} , -OC(O)-alquilo C_{1-4} , -O-SO₂-alquilo C_{1-4} , -O-SO₂-(alquilo C_{1-4} halogenado) y -O-Si(CH₃)₂(t-butilo);

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂- y -C(O)-;

20 R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en un anillo de cinco a seis miembros y un heteroanillo de cinco a seis miembros;

c es un número entero seleccionado de 0 a 1;

L^2 se selecciona entre el grupo que consiste en -alquil C_{1-4} -, -alqueniil C_{2-4} -, -O-alquil C_{1-3} -, -S-alquil C_{1-3} - y - NR^{B} -alquil C_{1-3} -; en el que R^{B} se selecciona entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

25 R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en - $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$ -, -C(O)-alquilo C_{1-4} -, -CO₂H-, -C(O)O-alquilo C_{1-4} y -OC(O)-alquilo C_{1-4} ; en el que R^{C} y R^{D} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; como alternativa, R^{C} y R^{D} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillos aromática, parcialmente aromática o saturada de cinco a siete miembros; en la que la estructura de anillos opcionalmente contiene de uno a dos heteroátomos más seleccionados entre O, N o S;

con la condición adicional de que cada uno de R^{A} y R^1 no sea $-\text{L}^1-\text{R}^4-(\text{L}^2)_c-\text{R}^5$;

30 con la condición adicional de que cuando a sea 0 y b sea 0; entonces uno de R^{A} o R^1 sea $-\text{L}^1-\text{R}^4-(\text{L}^2)_c-\text{R}^5$;

con la condición adicional de que cuando R^1 sea hidrógeno; y

A

sea fenilo; entonces al menos uno de a o b sea distinto de 0;

35 con la condición adicional de que cuando X sea -NH- o -N(alquil C_{1-6})-; R^1 sea hidrógeno o C_{1-6} alquilo; a sea de 0 a 1; R^2 sea halógeno o -C(O)O-alquilo C_{1-4} ; b sea 1; y R^3 sea halógeno o -C(O)O-alquilo C_{1-4} ; entonces

A

sea distinto de fenilo;

con la condición adicional de que cuando X sea -O-; R^1 sea hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

A

40 sea fenilo; a sea de 0 a 1; b sea de 0 a 1; y al menos uno de a o b sea 1; entonces al menos uno de R^2 o R^3 sea distinto de halógeno, ciano, nitro, carboxi o -C(O)O-alquilo C_{1-4} ;

con la condición adicional de que cuando X sea -O-;

A

sea fenilo; a sea 0; y b sea 0;
entonces R^1 sea distinto de -alquil C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})₂ o -alquil C_{1-4} -piperidinilo;
con la condición adicional de que cuando X sea -O-; R^1 sea hidrógeno;

A

5 sea piridilo o tienilo; a sea 0; y b sea de 1 a 2; entonces R^2 sea distinto de oxo, halógeno o -C(O)O-alquilo C_{1-4} ; con la condición adicional de que cuando X sea -O-; R^1 sea hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

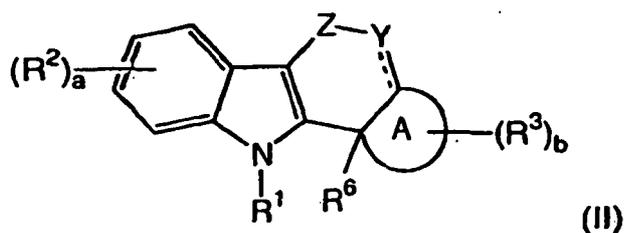
A

10 sea pirroloilo; a sea 0; y b sea 1 ó 2; entonces R^2 sea distinto de alquilo C_{1-4} o -C(O)O-alquilo C_{1-4} ;
con la condición adicional de que cuando X sea -S-; R^1 sea hidrógeno, alquilo C_{1-4} , -alquil C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})₂, -alquil C_{1-4} -piperidinilo, -alquil C_{1-4} -pirrolidinilo o -alquil C_{1-4} -morfolinilo;

A

15 sea fenilo; a sea de 0 a 2; y b sea de 0 a 2; entonces al menos uno de R^2 o R^3 sea distinto de halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, amino o -C(O)O-alquilo C_{1-4} ;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se desvelan compuestos de fórmula (II)



en la que

20 Y se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N=, -NH- y -N(CH₃)-; y Z se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- y -CH(OH)-;
como alternativa, Y es -CH₂-; y Z se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -SO- y -SO₂-;
como alternativa, Y es -CH=; y Z se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -S-, -SO- y -SO₂-;
como alternativa, Y se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -S-, -SO- y -SO₂-; y Z se selecciona
25 entre el grupo que consiste en -CH₂CH₂- y -CH=CH-;
representa un doble enlace opcional;
 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -C(O)-alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-4} -NR^CR^D
y -L¹-R⁴-(L²)_c-R⁵;

A

es una estructura de anillos aromática, parcialmente insaturada o saturada de cinco a siete miembros, que contiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S; en la que el heteroátomo o heteroátomos no son el átomo o átomos puente;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₃ y CF₃;

5 a es un número entero seleccionado de 0 a 2;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, carboxil, oxo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halogenado, -O-aralquilo; -C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -OC(O)-alquilo C₁₋₄, -O-SO₂-alquilo C₁₋₄, -O-SO₂-(alquilo C₁₋₄ halogenado) y -O-Si(CH₃)₂(t-butilo);

b es un número entero seleccionado de 0 a 2;

10 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, carboxil, oxo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halogenado, -O-aralquilo; -C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -OC(O)-alquilo C₁₋₄, -O-SO₂-alquilo C₁₋₄, -O-SO₂-(alquilo C₁₋₄ halogenado) y -O-Si(CH₃)₂(t-butilo);

L¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂- y -C(O)-;

15 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en un anillo de cinco a seis miembros y un heteroarilo de cinco a seis miembros;

c es un número entero seleccionado de 0 a 1;

L² se selecciona entre el grupo que consiste en -alquil C₁₋₄-, -alquénil C₂₋₄-, -O-alquil C₁₋₃-, -S-alquil C₁₋₃- y -NR^B-alquil C₁₋₃-; en el que R^B se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

20 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en -NR^CR^D-, -C(O)-alquilo C₁₋₄-, -CO₂H-, -C(O)O-alquilo C₁₋₄ y -OC(O)-alquilo C₁₋₄-; en el que R^C y R^D se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄; como alternativa, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillos aromática, parcialmente aromática o saturada de cinco a siete miembros; en la que la estructura de anillos opcionalmente contiene de uno a dos heteroátomos más seleccionados entre O, N o S; con la condición de que cuando R¹ sea hidrógeno o metilo; R⁶ sea hidrógeno; y

A

25 sea fenilo, piridilo o tienilo; entonces al menos uno de a o b sea distinto de 0; con la condición adicional de que cuando Y sea -NH-; Z sea -CH₂-; R¹ sea hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, a sea 1, R² sea metilo; b sea de 0 a 1; y R³ sea halógeno o metoxil; entonces

A

30 sea distinto de 2-piridilo; con la condición adicional de que cuando Y sea -N(CH₃)-; Z sea -C(CH₃)₂-; R¹ sea metilo, R⁶ sea hidrógeno; a sea 0; b sea 1; y R³ sea hidroxil; entonces

A

35 sea distinto de fenilo; con la condición adicional de que cuando Y sea -CH₂-; Z sea -O-; R⁶ sea hidrógeno; a sea 0; b sea 0; y

A

sea fenilo; entonces R¹ sea distinto de alquilo C₁₋₄ o -C(O)-alquilo C₁₋₃; con la condición adicional de que cuando Y sea -CH₂-; Z sea -O-; R¹ sea hidrógeno; R⁶ sea hidrógeno;

A

sea fenilo; a sea 1; y b sea 0; entonces R^2 sea distinto de halógeno, nitro o alcoxi C_{1-4} ; con la condición adicional de que cuando Y sea $-CH_2-$; Z sea $-CH_2CH_2-$; R^1 sea hidrógeno, R^6 sea hidrógeno,

A

5 sea fenilo; a sea 1; y b sea 0; entonces R^2 sea distinto de halógeno; con la condición adicional de que cuando Y sea $-CH_2-$; Z sea $-CH_2CH_2-$; R^1 sea hidrógeno, R^6 sea hidrógeno;

A

sea pirazolilo; a sea 1; y b sea 0; entonces R^2 sea distinto de alcoxi C_{1-4} ; con la condición adicional de que cuando Y sea $-CH_2-$; Z sea $-CH_2CH_2-$; R^1 sea hidrógeno, R^6 sea hidrógeno;

A

10 sea tienilo; a sea 0; y b sea 1; entonces R^3 sea distinto de alquilo C_{1-4} ; con la condición adicional de que cuando Y sea $-CH_2-$; Z sea $-CH_2CH_2-$; R^1 sea hidrógeno o alquil C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})₂; R^6 sea hidrógeno;

A

15 sea fenilo; a sea 1; R^2 sea nitro; y b sea 2; entonces al menos uno de R^3 sea distinto de alcoxi C_{1-4} ; con la condición adicional de que cuando Y sea $-O-$; Z sea $-CH_2CH_2-$; R^1 sea hidrógeno; R^6 sea hidrógeno; a sea 1; R^2 sea metilo; b sea 1; y R^3 sea metilo; entonces

A

sea distinto de fenilo; con la condición adicional de que cuando Y sea $-O-$; Z sea $-CH_2CH_2-$; R^1 sea hidrógeno; R^6 sea hidrógeno;

A

20 sea fenilo; a sea de 0 a 1; y b sea 0; entonces R^2 sea distinto de halógeno, nitro, amino, -alcoxi C_{1-4} o $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} ; con la condición adicional de que cuando Y sea $-O-$; Z sea $-CH_2CH_2-$; R^6 sea hidrógeno;

A

25 sea fenilo; a sea 1; R^2 sea metilo; y b sea 0; entonces R^1 sea distinto de -alquil C_{1-4} -N(CH₃)₂ o -alquil C_{1-4} -(4-metil-piperidinilo); con la condición adicional de que cuando Y sea $-S-$, $-SO-$ o $-SO_2-$; Z sea $-CH_2CH_2-$; R^1 sea hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; R^6 sea hidrógeno,

A

sea fenilo; a sea 1; y b sea 0; entonces R^2 sea distinto de alquilo C_{1-4} , carboxi o $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} ; con la condición adicional de que cuando Y sea $-S-$; Z sea $-CH_2CH_2$; R^6 sea hidrógeno;

A

- 5 sea fenilo; a sea 0; y b sea 0; entonces R^1 sea distinto de $-alquil C_{1-4}-N(CH_3)_2$; con la condición adicional de que cuando Y sea $-O-$; Z sea $-CH_2-$; R^1 sea hidrógeno; R^6 sea hidrógeno;

A

sea fenilo; a sea 1; b sea 0; entonces R^2 sea distinto de alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ; con la condición adicional de que cuando Y sea $-O-$; Z sea $-CH_2-$; R^1 sea alquilo C_{1-4} ; R^6 sea hidrógeno;

10

A

sea fenilo; a sea 1; b sea 0; entonces R^2 sea distinto de $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} ; con la condición adicional de que cuando Y sea $-O-$; Z sea $-CH_2-$; R^1 sea hidrógeno; R^6 sea hidrógeno;

A

- 15 sea fenilo; a sea 0; b sea 1; entonces R^3 sea distinto de halógeno o alquilo C_{1-4} ; con la condición adicional de que cuando Y sea $-O-$; Z sea $-CH_2-$; R^6 sea hidrógeno;

A

sea fenilo; a sea 0; y b sea 0; entonces R^1 sea distinto de $-alquil C_{1-4}-N(CH_3)_2$; con la condición adicional de que cuando Y sea $-S-$; Z sea $-C(CH_3)_2-$; R^1 sea hidrógeno; R^6 sea hidrógeno,

A

- 20 sea fenilo; a sea 0; y b sea 1; entonces R^3 sea distinto de halógeno; con la condición adicional de que cuando Y sea $-S-$; Z sea $-CH_2-$; R^1 sea hidrógeno; R^6 sea hidrógeno;

A

sea fenilo; a sea 1; y b sea 0; entonces R^2 sea distinto de halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , carboxi, trifluorometilo o

-C(O)O-alkilo C₁₋₄;

con la condición adicional de que cuando Y sea -S-; Z sea -CH₂-; R¹ sea hidrógeno; R⁶ sea hidrógeno;

A

- 5 sea fenilo; a sea 2; y b sea 0; entonces los dos grupo R² que se seleccionan sean distintos de (halógeno y alquilo C₁₋₄), (hidroxi y alquilo C₁₋₄), (alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄), (alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄) o (halógeno y halógeno); con la condición adicional del que cuando Y sea -S-, -SO- o -SO₂-; Z sea -CH₂-; R¹ sea hidrógeno; R⁶ sea hidrógeno;

A

- 10 sea fenilo; a sea 0; y b sea 1; entonces R³ sea distinto de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, nitro o amino; con la condición adicional de que cuando Y sea -S-; Z sea -CH₂-; R¹ sea hidrógeno; R⁶ sea hidrógeno;

A

sea fenilo; a sea 1; R² sea alquilo C₁₋₄ o halógeno; y b sea 1; entonces R³ sea distinto de halógeno o alquilo C₁₋₄; con la condición adicional de que cuando Y sea -S-; Z sea -CH₂-; R¹ sea hidrógeno; R⁶ sea hidrógeno;

A

- 15 sea fenilo; a sea 1; R² sea -C(O)O-alkilo C₁₋₄; y b sea 1; entonces R³ sea distinto de alquilo C₁₋₄; con la condición adicional de que cuando Y sea -SO₂-; Z sea -CH₂-; R¹ sea hidrógeno; R⁶ sea hidrógeno;

A

- 20 sea fenilo; a sea 1; y b sea 0; entonces R² sea distinto de carboxi, alcoxi C₁₋₄ o -C(O)O-alkilo C₁₋₄; con la condición adicional de que cuando Y sea -S-, -SO- o -SO₂-; Z sea -CH₂-; R¹ sea alquilo C₁₋₄; R⁶ sea hidrógeno;

A

sea fenilo; a sea 1; y b sea 0; entonces R² sea distinto de carboxi o -C(O)O-alkilo C₁₋₄; con la condición adicional de que cuando Y sea -S-, -SO- o -SO₂-; Z sea -CH₂-; R⁶ sea hidrógeno;

A

- 25 sea fenilo, a sea 0; y b sea 0; entonces R¹ sea distinto de -alquil C₁₋₄-N(CH₃)₂; con la condición adicional de que cuando Y sea -S-; Z -CH₂-; R¹ sea hidrógeno; R⁶ sea hidrógeno; a sea 1; R² sea halógeno o alcoxi C₁₋₄; b sea 1; y R³ sea alquilo C₁₋₄; entonces



sea distinto de ciclopentilo o 2-piridilo;
con la condición adicional de que cuando Y sea -S-; Z -CH₂-; R¹ sea hidrógeno; R⁶ sea hidrógeno; a sea 0; b sea 1; y R³ sea alquilo C₁₋₄; entonces

5



sea distinto de 2-piridilo;
con la condición adicional de que cuando Y sea -S-; Z sea -CH₂-; R¹ sea hidrógeno; R⁶ sea hidrógeno; a sea 1; R² sea halógeno o alcoxi C₁₋₄; entonces

10 sea distinto de 2-piridilo;
con la condición adicional de que cuando Y sea -S-; Z sea -CH₂-; R¹ sea hidrógeno; R⁶ sea hidrógeno; a sea 0; b sea 2; y cada R³ sea alquilo C₁₋₄; entonces



15 sea distinto de 2-tienilo;
con la condición adicional de que cuando Y sea -S-; Z sea -C(CH₃)₂-; R¹ sea hidrógeno; R⁶ sea hidrógeno; a sea 0; b sea 2; un R³ sea alquilo C₁₋₄ y el otro R³ sea oxo; entonces



20 sea distinto de 3-pirrolidinilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Es ilustrativo de la invención una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos que se han descrito anteriormente. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica fabricada mezclando cualquiera de los compuestos que se han descrito anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La ilustración de la invención es un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos que se han descrito anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La ejemplificación de la invención es el uso de cualquiera de los componentes o composiciones farmacéuticas de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por uno o más receptores de hormonas sexuales masculinas, en un sujeto que necesita del mismo.

Una ejemplificación adicional de la invención es el uso de cualquiera de los componentes o composiciones farmacéuticas de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por uno o más receptores de estrógenos, andrógenos o progesterona, en un sujeto que necesita del mismo.

Un ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los componentes o composiciones farmacéuticas de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno o afección seleccionada entre el grupo que consiste en sofocos de calor, sequedad vaginal, osteopenia, osteoporosis, hiperlipidemia, pérdida de la función cognitiva, enfermedades cerebrales degenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares, cánceres sensibles a las hormonas e hiperplasia (en tejidos que incluyen mamas, endometrio y

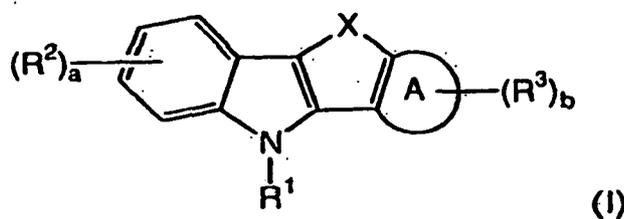
35

cuello del útero en mujeres y próstata en hombres), endometriosis, fibroides uterinos, osteoartritis, carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (BPH), hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, SIDA, caquexia, endometriosis (preferentemente, sin pérdida ósea asociada y/o hipoestrogenismo), mioma (preferentemente, sin pérdida ósea asociada y/o hipoestrogenismo), hemorragia disfuncional, tumores que contienen receptores de esteroides, anticoncepción masculina, anticoncepción femenina, mejora del rendimiento masculino y reemplazo hormonal, en un sujeto que necesita del mismo.

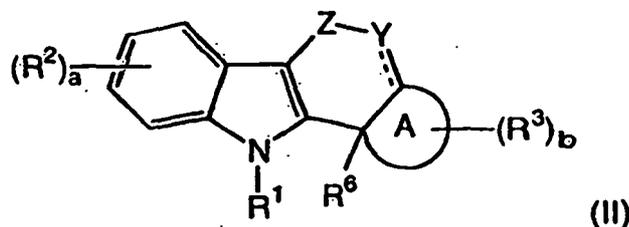
Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para tratar: (a) sofocos de calor, (b) sequedad vaginal, (c) osteopenia, (d) osteoporosis, (e) hiperlipidemia, (f) pérdida de función cognitiva, (g) enfermedades cerebrales degenerativas, (h) enfermedades cardiovasculares, (i) enfermedades cerebrovasculares, (j) cánceres sensibles a hormonas, (k) hiperplasia sensible a hormonas, (l) endometriosis, (m) fibroides uterinos, (n) osteoartritis, (o) carcinoma de próstata, (p) hiperplasia prostática benigna, (q) hirsutismo, (r) alopecia, (s) anorexia nerviosa, (t) cáncer de mama, (u) acné, (v) SIDA, (w) caquexia, (x) endometriosis, (y) mioma, (z) hemorragia disfuncional, (aa) tumores que contienen receptores de esteroides, (bb) para la anticoncepción masculina, (cc) para anticoncepción femenina, (dd) para la mejora del rendimiento masculino o (dd) para el reemplazo hormonal en un sujeto que necesita del mismo.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I). Además, se desvelan compuestos de fórmula (II).



y



en las que X, Y, Z, a, b, R¹, R², R³ R⁶ y



son como se definen en el presente documento. Los compuestos son útiles para el tratamiento y/o prevención de trastornos o afecciones mediadas por uno o más receptores de hormonas esteroideas sexuales, más particularmente, uno o más receptores de estrógenos, andrógenos y/o progestina.

En una realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos modulados por receptor de estrógenos. En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de estrógeno α y/o estrógeno β . En otra realización más, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de un trastorno mediado por estrógenos seleccionado del grupo que consiste en el tratamiento y/o prevención de trastornos asociados con el agotamiento de estrógeno, cánceres sensibles a hormonas e hiperplasia, endometriosis, fibroides uterinos, osteoartritis y como agentes anticonceptivos, solos o en combinación con un progestágeno o antagonista de progestágeno.

Más particularmente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o prevención de una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en sofocos, sequedad vaginal, osteopenia, osteoporosis, hiperlipidemia, pérdida de función cognitiva, enfermedades cerebrales degenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares, cáncer o hiperplasia del tejido mamario, cáncer o hiperplasia

del endometrio, cáncer o hiperplasia del cérvix, cáncer o hiperplasia de la próstata, endometriosis, fibroides uterinos y osteoartritis; y como un agente anticonceptivo. Preferentemente, el trastorno se selecciona del grupo que consiste en osteoporosis, sofocos, sequedad vaginal, cáncer de mama y endometriosis.

5 En una realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos modulados por receptor de andrógenos. En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de un trastorno modulado por receptor de andrógenos seleccionado del grupo que consiste en carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo o para anticoncepción masculina. En otra realización más, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, SIDA, caquexia, para anticoncepción masculina y/o para potenciación del rendimiento masculino.

10 En una realización, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de trastornos modulados por progestina. Más particularmente, los compuestos de la presente invención son útiles como anticonceptivos, para el tratamiento de endometriosis (preferentemente sin pérdida de hueso y/o hipoestrogenismo asociados), mioma (preferentemente, sin pérdida de hueso y/o hipoestrogenismo asociados), hemorragia disfuncional, tumores que contienen receptores esteroideos y/o como un adjunto a estrógenos en terapia de reemplazo hormonal.

15 En una realización de la presente invención son compuestos de fórmula (I) que son útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades moduladas por receptor de estrógenos. También se desvelan compuestos de fórmula (II) que son útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades moduladas por receptor de estrógenos.

20 En una realización de la presente invención son compuestos de fórmula (I) que son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos modulados por receptor de andrógenos. También se desvelan compuestos de fórmula (II) que son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos modulados por receptor de andrógenos.

En una realización de la presente invención son compuestos de fórmula (I) que son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos modulados por receptor de progestina.

25 En un subconjunto particular de compuestos, Y se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -SO- y -SO₂-; y Z se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -CH(CH₃)-, C(CH₃)₂- y -CH(OH)-. En otro subconjunto de compuestos Y se selecciona entre el grupo que consiste en -N=, -NH- y -N(CH₃)-; y Z se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -CH(CH₃)-, C(CH₃)₂- y -CH(OH)-.

30 En un subconjunto particular de compuestos, Y es -CH₂-; y Z se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -SO- y -SO₂-. En otro subconjunto de compuestos, Y es -CH=; y Z es -CH₂-. En otro subconjunto más de compuestos, Y es -CH=; y Z se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -SO- y -SO₂-.

En un subconjunto particular de compuestos, Y es -CH₂-; y Z se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂CH₂- y -CH=CH-. En otro subconjunto de compuestos, Y se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -SO- y -SO₂; y Z se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂CH₂- y -CH=CH-.

35 En un subconjunto particular de compuestos, Y se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH- y -N(CH₃)-; y Z se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -C(CH₃)₂- y -CH(OH)-.

En un subconjunto particular de compuestos, Y es -CH₂-; y Z se selecciona entre el grupo que consiste en -S-, -SO- y -SO₂-. En otro subconjunto de compuestos Y es -CH₂-; y Z es -S-.

En un subconjunto particular de compuestos, Y es -CH=; y Z es -CH₂-.

40 En un subconjunto particular de compuestos, Y se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -S-, -SO- y -SO₂-; y Z se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂CH₂- y -CH=CH-. En otro subconjunto de compuestos Y se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -S- y -SO-; y Z se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂CH₂- y -CH=CH-.

En una realización de la presente invención X es O.

45 En una realización de la presente invención a es un número entero de 0 a 1. En otra realización de la presente invención b es un número entero de 0 a 1. En otra realización de la presente invención a es 1 y b es 1. En otra realización más de la presente invención c es 1.

En una realización de la presente invención R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y -L¹-R⁴-(L²)_c-R⁵. Preferentemente, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y -CH₂-fenil-O-alkil C₁₋₃-NR^BR^C. Más preferentemente, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y 4-(dietilamino-etoxi)-bencilo.

50 En una realización de la presente invención, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄-, -C(O)-alquilo C₁₋₄-, -alquilo C₁₋₄-NR^CR^D y -L¹-R⁴-(L²)_c-R⁵. En otra realización de la presente invención, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, metilcarbonil-, dimetilamino-etilo, 4-(di-etilamino-etoxi)-bencilo, 4-(piperidinil-etoxi)-bencilo, 4-(pirrolidinil-etoxi)-bencilo, 4-(piperidiniletotoxi)-fenil-carbonilo y 4-

(metil-carbonilo)-fenil-carbonilo.

- 5 En una realización de la presente invención, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-alquil C_{1-4}-NR^C R^D$ y $-L^1-R^4-(L^F)_c-R^5$. En otra realización de la presente invención, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, metilcarbonil-, dimetilamino-etilo, 4-(di-etilamino-etoxi)-bencilo, 4-(piperidinil-etoxi)-bencilo, 4-(piperidinil-etoxi)-fenil-carbonilo y 4-(metil-carbonilo)-fenil-carbonilo,

En una realización de la presente invención, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y $-L^1-R^4-(L^2)_c-R^5$. En otra realización de la presente invención, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, 4-(piperidinil-etoxi)-bencilo y 4-(pirrolidinil-etoxi)-bencilo.

- 10 En una realización de la presente invención, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-alquil C_{1-4}-NR^C R^D$ y $-L^1-R^4-(L^2)_c-R^5$. En otra realización de la presente invención, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-alquil C_{1-4}-NR^C R^D$ y $-L^1-R^4-(L^2)_c-R^5$. En otra realización de la presente invención, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, metilcarbonil-, dietilamino-etil-, 4-(piperidiniletoxi)-bencil-, 4-(pirrolidinil-etoxi)-bencil-,
15 4-(dietilamino-etoxi)-bencilo, 4-(piperidinil-etoxi)-fenil-carbonil- y 4-(metil-carbonilo)-fenil-carbonilo.

En una realización de la presente invención, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-2} y $-L^1-R^4-(L^2)_c-R^5$. En otra realización de la presente invención, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en $-alquil C_{1-4}-NR^C R^D$ y $-L^1-R^4-(L^2)_c-R^5$. En otra realización de la presente invención, R^1 es $-L^1-R^4-(L^2)_c-R^5$. En otra realización más de la presente invención, R^1 es $-alquil C_{1-4}-NR^C R^D$.

- 20 En una realización de la presente invención, cuando R^1 es distinto de alquilo C_{1-6} . En otra realización de la presente invención, R^1 es distinto de hidrógeno de alquilo C_{1-6} .

En una realización de la presente invención,



- 25 es una estructura de anillos aromática, parcialmente insaturada o saturada de cinco a seis miembros, que contiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre O o N; en la que el heteroátomo o heteroátomos no son el átomo o átomos puente. En otra realización de la presente invención,



- 30 es una estructura de anillos aromática de cinco a seis miembros, que contiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre O o N; en la que el heteroátomo o heteroátomos no son el átomo o átomos puente. En otra realización de la presente invención



es una estructura de anillos aromática, parcialmente insaturada o saturada de seis miembros, que contiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S; en la que el heteroátomo o heteroátomos no son el átomo o átomos puente. En otra realización de la presente invención



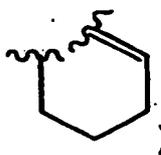
- 35 es una estructura de anillos aromática o saturada de seis miembros, que contiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S; en la que el heteroátomo o heteroátomos no son el átomo o átomos puente. En otra realización de la presente invención,



es fenilo. En otra realización de la presente invención



5 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, pirrolilo, tienilo, piridilo, pirazinilo, pirazolilo, piperidinilo y ciclohexen-1-ilo (es decir,



). En otra realización de la presente invención,



se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, 2-piridilo y piperidinilo.

10 En un subconjunto particular de compuestos, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-3} . R^6 puede seleccionarse entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En otro subconjunto de compuestos, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y CF_3 .

En una realización de la presente invención, R^2 es alcoxi C_{1-4} . Preferentemente, R^2 es metoxi.

15 En una realización de la presente invención, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxilo, oxo, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, $-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-OC(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-O-SO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-O-SO_2$ -(alquilo C_{1-4} halogenado) y $-O-Si(CH_3)_2$ (t-butilo).

20 En una realización de la presente invención, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, halógeno, alcoxi C_{1-4} , ciano, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-OC(O)$ -alquilo C_{1-4} , $O-SO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-O-SO_2$ -(alquilo C_{1-4} halogenado) y $-O-Si(CH_3)_2$ (t-butilo). En otra realización de la presente invención, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, cloro, flúor, bromo, metoxi, ciano, metoxi-carbonil-, metil-carboniloxi-, metil-sulfoniloxi-, trifluorometil-sulfoniloxi-, 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutil-sulfoniloxi-, t-butil-carboniloxi- y t-butil-dimetil-sililoxi-.

25 En una realización de la presente invención, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, halógeno, alcoxi C_{1-4} , ciano, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-OC(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-O-SO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-O-SO_2$ -(alquilo C_{1-4} halogenado) y $-O-Si(CH_3)_2$ (t-butilo). En otra realización de la presente invención, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, cloro, flúor, bromo, metoxi, ciano, metoxi-carbonil-, metil-carboniloxi-, metil-sulfoniloxi-, trifluorometil-sulfoniloxi-, 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutil-sulfoniloxi-, t-butil-carboniloxi- y t-butil-dimetil-sililoxi-.

En una realización de la presente invención, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi C_{1-4} . En otra realización de la presente invención, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo y metoxi.

30 En una realización de la presente invención, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, alcoxi C_{1-4} , $-O$ -aralquilo, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-OC(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-O-SO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-O-SO_2$ -(alquilo C_{1-4} halogenado) y $-O-Si(CH_3)_2$ (t-butilo). En otra realización de la presente invención, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, alcoxi C_{1-4} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-OC(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-O-SO_2$ -(alquilo C_{1-4} halogenado) y $-O-Si(CH_3)_2$ (t-butilo). En otra
35 realización de la presente invención, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, cloro, flúor, bromo, metoxi, ciano, metoxi-carbonil-, metil-carboniloxi-, t-butil-carboniloxi-, trifluorometil-sulfoniloxi-, (1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutil)-sulfoniloxi- y (t-butil-dimetil-sililoxi)-.

En una realización de la presente invención, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo y -O-aralquilo. Preferentemente, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo y benciloxi.

5 En una realización de la presente invención, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, -O-aralquilo, -C(O)-alquilo C_{1-4} , -C(O)O-alquilo C_{1-4} , -OC(O)-alquilo C_{1-4} , -O-SO₂-alquilo C_{1-4} , -O-SO₂-alquilo C_{1-4} halogenado) y -O-Si(CH₃)₂(t-butilo).

10 En una realización de la presente invención, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en (halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, -O-aralquilo y -O-Si(CH₃)₂(t-butilo). En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, oxo, bromo, flúor, metilo, metoxi, trifluorometilo, benciloxi, amino y t-butil-dimetil-sililoxi-.

En una realización de la presente invención, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, -O-aralquilo y -O-Si(CH₃)₂(t-butilo). En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, oxo, bromo, flúor, metilo, metoxi, trifluorometilo, benciloxi, amino y t-butil-dimetil-sililoxi-.

15 En una realización de la presente invención, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi C_{1-4} . En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo y metoxi.

20 En una realización de la presente invención, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, -O-aralquilo, -OC(O)-alquilo C_{1-4} , -O-SO₂-alquilo C_{1-4} , -O-SO₂-(alquilo C_{1-4} halogenado) y -O-Si(CH₃)₂(t-butilo). En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, -O-aralquilo, y -O-Si(CH₃)₂(t-butilo). En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, oxo, metilo, metoxi, benciloxi, bromo, flúor, trifluorometilo y (t-butil-dimetil-sililoxi)-.

En una realización de la presente invención, L^1 es -CH₂-.

25 En una realización de la presente invención, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en anillo de seis miembros y heteroanillo de seis miembros. En otra realización de la presente invención, R^4 es fenilo.

30 En una realización de la presente invención, L^2 se selecciona entre el grupo que consiste en -alquil C_{1-4} y -O-alquil C_{1-3} . En otra realización de la presente invención, L^2 es -O-alquilo C_{1-3} . En otra realización de la presente invención, L^2 se selecciona entre el grupo que consiste en -O-alquil C_{1-3} , -S-alquil C_{1-3} y -NR^B-alquilo C_{1-3} ; en el que R^B se selecciona entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

35 En una realización de la presente invención, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en -NR^BR^C, CO₂H y -CO₂-alquilo C_{1-4} . En otra realización de la presente invención, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en -CO₂-alquilo C_{1-4} y -NR^CR^D; en el que R^C y R^D se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; como alternativa, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillos aromática, parcialmente aromática o saturada de cinco a siete miembros; en el que la estructura de anillos opcionalmente contiene de uno a dos heteroátomos más seleccionados entre O, N o S.

40 En una realización de la presente invención, R^5 es -NR^CR^D; en el que R^C y R^D se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; como alternativa, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillos aromática, parcialmente aromática o saturada de cinco a siete miembros; en el que la estructura de anillos opcionalmente contiene de uno a dos heteroátomos más seleccionados entre O, N o S.

45 En un subconjunto particular de compuestos Y es -CH₂-; Z es -CH₂-; R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y -alquil C_{1-4} -NR^CR^D; R^6 es hidrógeno; a es 1; R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi C_{1-4} ; b es un número entero de 0 a 1; R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en oxo, alquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} y di(alquil C_{1-4})amino;



50 se selecciona entre el grupo que consiste en ciclohexenilo; fenilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazinilo y pirazolilo; en el que R^C y R^D se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; como alternativa, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillos aromática, parcialmente aromática o saturada de cinco a siete miembros; en el que la estructura de anillos opcionalmente contiene de uno a dos heteroátomos más seleccionados entre O, N o S.

En otro subconjunto de compuestos, Y es -CH₂-; Z es -CH₂-; R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y -alquil C₁₋₄-NR^CR^D; R⁶ es hidrógeno; a es 1; R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi y metoxi; b es un número entero de 0 a 1; R³ se selecciona entre el grupo que consiste en oxo, metilo y amino;



5

se selecciona entre el grupo que consiste en ciclohexenilo, fenilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazinilo y pirazolilo.

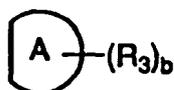
Las realizaciones adicionales de la presente invención, incluyen aquellas en las que los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas en el presente documento (es decir X, a, b, R¹, R², R³ y



10)se seleccionan independientemente para ser cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de sustituyentes seleccionados entre la lista completa que se define en el presente documento.

En una realización de la presente invención se seleccionan compuestos entre el grupo enumerado en la Tabla 1.

15 Los compuestos representativos de la presente invención son los que se enumeran en la Tabla 1 que se indica a continuación. A menos que se indique otra cosa, los compuestos se prepararon en forma de mezclas de estereoconfiguración (cuando fue posible). En las Tablas 1, 2, 3 y 4, en las que se representa una estructura para el grupo



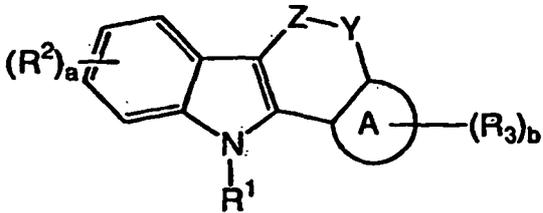
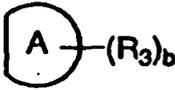
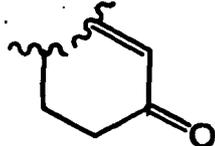
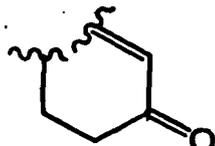
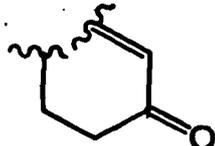
el símbolo "~~~~" se usa para representar la posición de los átomos puente. En las Tablas 4 y 6, el símbolo "----" se usa para representar la presencia de un doble enlace opcional (es decir, que se usa para representar una insaturación opcional del enlace designado).

20

Tabla 1: Compuestos de Fórmula (I)

ID N°	R ¹	R ²	R ³
1	hidrógeno	metoxi	benciloxi
2	4-(dietilamino-etoxi)-bencil-	metoxi	benciloxi
3	4-(dietilamino-etoxi)-bencil-	metoxi	hidroxi

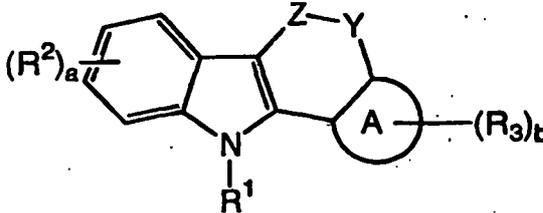
Tabla 2: Compuestos de Fórmula (II)

					
ID N°	Z	Y	R ¹	(R ²) _a	
4	-CH ₂ -	-CH ₂ -	metilo	4-hidroxi	2-tienilo
5	-CH ₂ -	-CH ₂ -	metilo	4-hidroxi	2-(N-metil-pirrolilo)
6	-CH ₂ -	-CH ₂ -	metilo	4-hidroxi	2-piridilo
65	-CH ₂ -	-CH ₂ -	metilo	3-metoxi	 (ciclohex-1-en-3-ona)
75	-CH ₂ -	-CH ₂ -	metilo	4-hidroxi	2-tienilo
76	-CH ₂ -	-CH ₂ -	metilo	4-hidroxi	2-(N-metil-pirrolilo)
80	-CH ₂ -	-CH ₂ -	metilo	4-hidroxi	2-piridilo
91	-CH ₂ -	-CH ₂ -	metilo	4-metoxi	 (ciclohex-1-en-3-ona)
93	-CH ₂ -	-CH ₂ -	metilo	4-hidroxi	 (ciclohex-1-en-3-ona)
104	-CH ₂ -	-CH ₂ -	metilo	4-metoxi	fenilo
105	-CH ₂ -	-CH ₂ -	metilo	4-hidroxi	fenilo
109	-CH ₂ -	-CH ₂ -	metilo	3-hidroxi	2-piridilo

(continuación)

110	-CH ₂ -	-CH ₂ -	metilo	4-hidroxi	4-piridilo
111	-CH ₂ -	-CH ₂ -	metilo	4-hidroxi	2-pirazinilo
112	-CH ₂ -	-CH ₂ -	dimetilamino-etil-	4-hidroxi	2-piridilo
113	-CH ₂ -	-CH ₂ -	H	4-metoxi	2-(2-metil-pirazolilo)
114	-CH ₂ -	-CH ₂ -	metilo	4-metoxi	2-(2-metil-pirazolilo)
116	-CH ₂ -	-CH ₂ -	H	4-metoxi	2-(3-amino-pirazinilo)

Tabla 3: Compuestos de Fórmula (II)

					
ID N°	Z	Y	R ¹	(R ²) _a	
7	-CH ₂ -	-S-	H	a = 0	fenilo
8	-CH ₂ -	-S-	etilo	4-hidroxi	fenilo
9	-CH ₂ -	-S-	etilo	4-metil-carboniloxi-	fenilo
10	-CH ₂ -	-S-	etilo	4-metil-sulfoniloxi-	fenilo
11	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-trifluoro-metil-sulfonil-oxi-	fenilo
12	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-cloro	fenilo
13	-CH ₂ -	-S-	metilcarbonil-	4-(t-butil-dimetil-sililoxi)-	fenilo
14	-CH ₂ -	-S-	metilcarbonil-	4-hidroxi	fenilo
15	-CH ₂ -	-S-	H	4-cloro	fenilo
16	-CH ₂ -	-S-	H	4-fluoro	fenilo
17	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-(t-butil-carboniloxi)-	fenilo
18	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-(t-butil-dimetil-sililoxi)-	fenilo
19	-CH ₂ -	-SO ₂ -	metilo	4-(t-butil-dimetil-sililoxi)-	fenilo
20	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorobutil-sulfonil-oxi)-	fenilo
21	-CH ₂ -	-S-	etilo	4-metoxi	fenilo

(continuación)

22	-CH ₂ -	-SO ₂ -	metilo	4-metoxi	Fenilo
23	-CH ₂ -	-SO ₂ -	metilo	4-hidroxi	fenilo
24	-CH ₂ -	-S-	4-(piperidinil-etoxi)-bencil-	4-hidroxi	fenilo
25	-CH ₂ -	-S-	4-(dietilamino-etoxi)-bencil-	4-(t-butil-dimetil-sililoxi)-	fenilo
26	-CH ₂ -	-S-	4-(piperidinil-etoxi)-bencil	4-(t-butil-dimetil-sililoxi)-	fenilo
27	-CH ₂ -	-S-	H	4-metoxi	fenilo
28	-CH ₂ -	-O-	H	4-metoxi	fenilo
29	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-metoxi	fenilo
30	-CH ₂ -	-O-	metilo	4-metoxi	fenilo
32	-CH ₂ -	-S-	H	4-hidroxi	fenilo
33	-CH ₂	-S-	H	4-(t-butil-dimetil-sililoxi)-	fenilo
34	-CH ₂	-S-	metilo	4-hidroxi	fenilo
35	-CH ₂	-O-	metilcarbonil-	4-metoxi	fenilo
38	-CH ₂ -	-O-	H	4-metoxi	3-(benciloxi)-fenilo
39	-CH ₂ -	-S-	4-(dietilamino-etoxi)-bencilo	4-metoxi	fenilo
40	-CH ₂ -	-O-	4-(dietilamino-etoxi)-bencilo	4-metoxi	fenilo
41	-CH ₂ -	-S-	hidroxi	4-metoxi	fenilo
42	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-metil	fenilo
43	-CH ₂ -	-S-	metilo	a = 0	fenilo
44	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-fluoro	fenilo
45	-CH ₂ -	-S-	H	4-metoxi	3-(metoxi)-fenilo
46	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-metoxi	3-(metoxi)-fenilo
47	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-metoxi	3-(hidroxi)-fenilo
48	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-hidroxi	3-(hidroxi)-fenilo
49	-CH ₂ -	-S-	H	4-hidroxi	3-(hidroxi)-fenilo
50	-CH ₂ -	-S-	4-(dietilamino-etoxi)-bencilo	4-hidroxi	fenilo
51	-CH ₂ -	-SO-	metilo	4-(t-butil-dimetil-sililoxi)-	fenilo
52	-CH ₂ -	-SO-	metilo	4-hidroxi	fenilo
53	-CH (OH)-	-S-	metilo	4-hidroxi	fenilo

(continuación)

54	-CH ₂ -	-SO-	metilo	4-metoxi	Fenilo
55	-CH ₂ -	-SO-	H	4-metoxi	fenilo
57	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-bromo	fenilo
59	-CH ₂ -	-O-	4-(metil-carboniloxi)-fenil-carbonil-	4-metoxi	fenilo
61	-CH ₂ -	-S-	4-(piperidinil-etoxi)-bencilo	4-metoxi	fenilo
63	-CH (OH)-	-O-	metilo	4-metoxi	fenilo
66	-CH ₂ -	-O-	H	4-fluoro	fenilo
67	-CH ₂ -	-O-	H	4-bromo	fenilo
68	-CH ₂ -	-O-	metilo	4-fluoro	fenilo
69	-CH ₂ --O-		metilo	4-bromo	fenilo
70	-C(CH ₃) ₂ -	-O-	metilo	4-hidroxi	3-(hidroxi)-fenilo
72	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-hidroxi	3-(carbonil)-fenilo
73	-CH ₂ -	-O-	metilo	a = 0	fenilo
74	-CH ₂ -	-O-	metilo	4-carboxi	fenilo
77	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-ciano	fenilo
78	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-hidroxi	4-(bromo)-fenilo
79	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-hidroxi	4-(fluoro)-fenilo
81	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-metoxi	2-piridilo
82	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-hidroxi	2-piridilo
83	-CH ₂ -	-S-	metilo	2-hidroxi	3-(fluoro)-fenilo
84	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-hidroxi	3-(bromo)-fenilo
85	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-hidroxi	3-(fluoro)-fenilo
86	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-hidroxi	3-(trifluoro-metil)-fenilo
87	-CH ₂ -	-S-	4-(dietilamino-etoxi)-bencil-	4-(t-butil-carboniloxi)-	fenilo
88	-CH ₂ -	-S-	dimetilamino-etil-	4-hidroxi	fenilo
89	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-fluoro	3-(fluoro)-fenilo
94	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-metoxi-carbonil	fenilo
95	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-carboxi	fenilo
96	-C(CH ₃) ₂ -	-S-	H	4-metoxi	3-(metoxi)-fenilo
97	-C(CH ₃) ₂ -	-S-	metilo	4-metoxi	3-(metoxi)-fenilo
98	-CH ₂ -	-S-	H	4-(t-butil-dimetil-sililoxi)-	3-(t-butil-dimetil-sililoxi)-fenilo

(continuación)

99	-CH ₂ -	-S-	H	4-(t-butil-carbonilo)-	fenilo
100	-CH ₂ -	-S-	metilo	3-hidroxi	fenilo
101	-CH ₂ -	-S-	H	4-hidroxi	2-piridilo
102	-CH ₂ -	-S-	H	4-metoxi	2-piridilo
103	-CH ₂ -	-S-	metilo	4-metoxi	2-(2-metil-piridilo)
36	-S	-CH ₂ -	metilo	4-metoxi	fenilo
37	-S	-CH ₂ -	metilo	4-hidroxi	fenilo
62	-S-	-CH ₂ -	4-(piperidinil-carbonil-	etoxi)-fenil-4-metoxi	fenilo

Tabla 4: Compuestos de Fórmula (II)

ID N°	Z	Y	R ⁶	(R ²) _a	A-(R ₃) _b
71	-CH ₂ -	-CH ₂ -	metilo	3-hidroxi	 (ciclohex-1-en-3-ona)
106	-CH ₂ -	-CH=	metilo	4-metoxi	 (3-(3-metil-piperidin-4-ona))
134	-CH ₂ -	-CH=	metilo	4-hidroxi	 (3-(3-metil-piperidin-4-ona))

Para el compuesto N° 71, --- representa un enlace sencillo; para los compuestos N° 106 y N° 134, = representa un doble enlace; según se indica por la denominación del grupo sustituyente Y en la tabla anterior.

Tabla 5: Compuestos de Fórmula (II)

5

ID N°	R ^b	Y	(R ²) _a	(R ³) _b
136	H	-NH-	4-metoxi	b = 0
137	H	-N(CH ₃)-	4-metoxi	9-metoxi
138	metilo	-N(CH ₃)-	4-metoxi	b = 0
139	metilo	-N(CH ₃)-	4-hidroxi	10-hidroxi
140	metilo	-N(CH ₃)-	4-hidroxi	10-metoxi
141	metilo	-N(CH ₃)-	4-hidroxi	b = 0

Tabla 6: Compuestos de Fórmula (II)

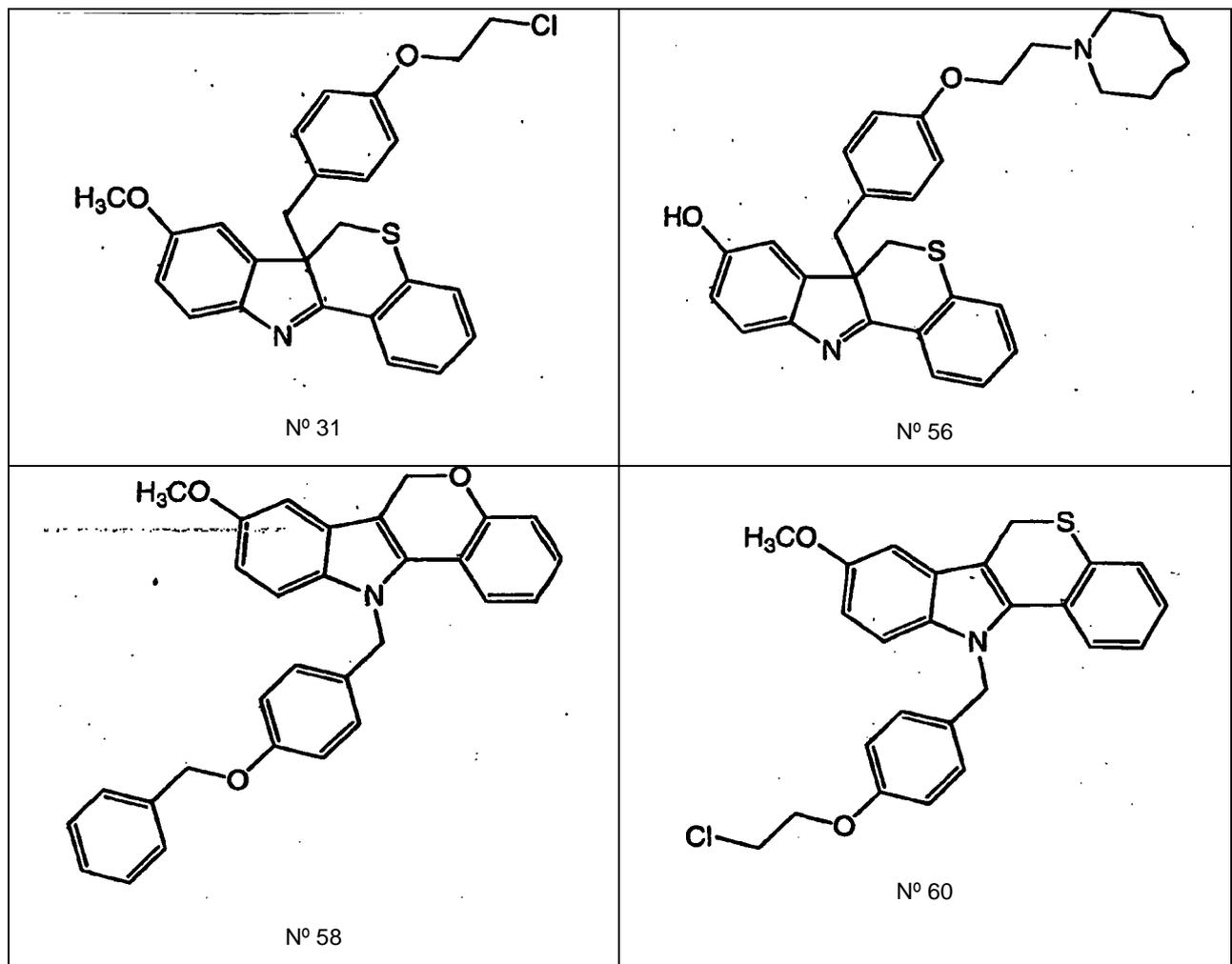
ID N°	Y	---	R ¹	(R ²) _a	
126	-CH ₂ -	sencillo	metilo	4-hidroxi	fenilo
127	-CH ₂ -	sencillo	H	4-metoxi	fenilo
128	-CH ₂ -	sencillo	metilo	4-metoxi	fenilo
120	-S-	sencillo	H	4-metoxi	fenilo
117	-S-	sencillo	H	4-metoxi	fenilo
118	-S-	sencillo	metilo	4-hidroxi	3-(hidroxi)-fenilo
119	-S-	sencillo	4-(piperidinil-etoxi)-bencilo	4-hidroxi	fenilo

(continuación)

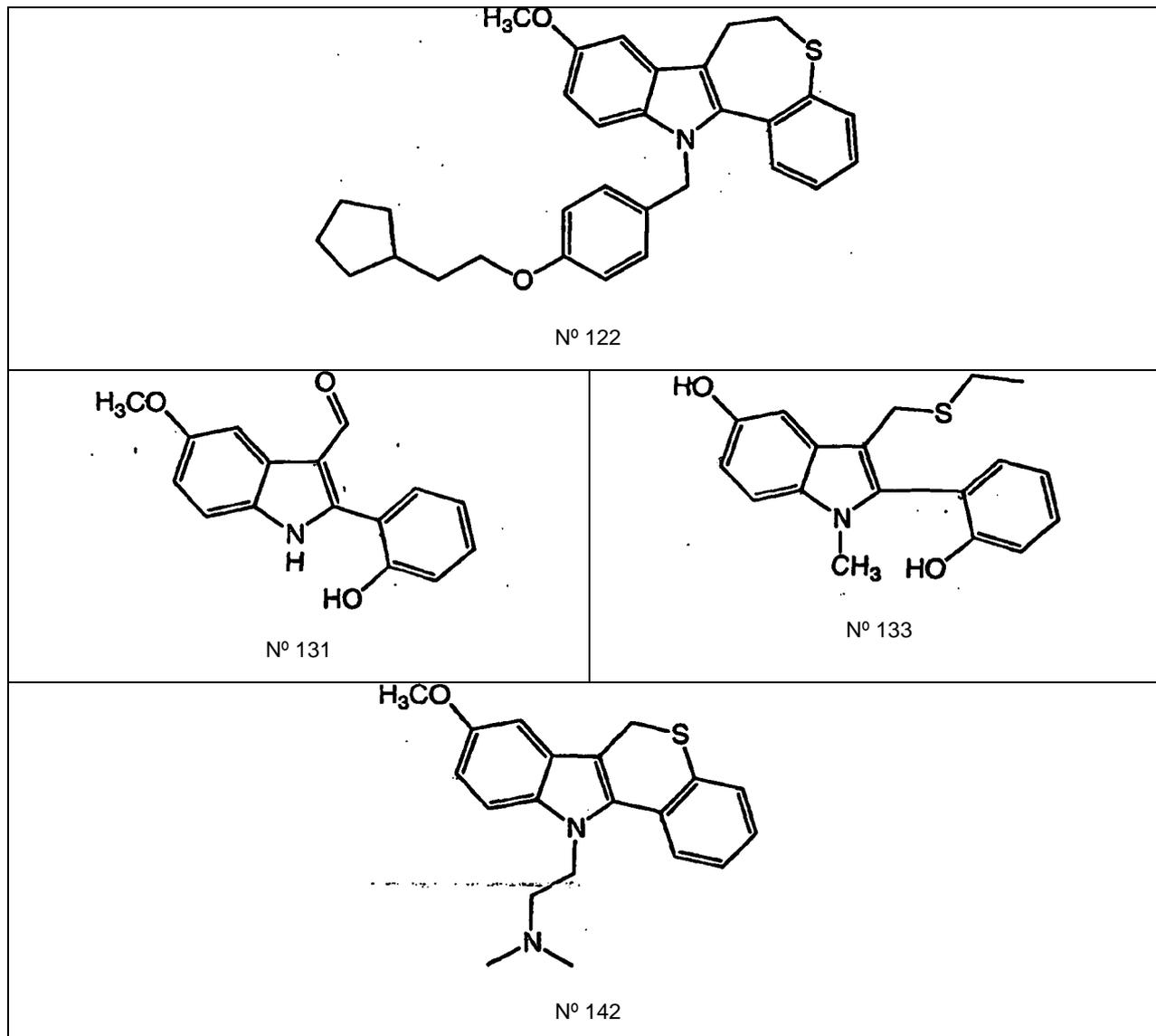
121	-S-	sencillo	4-(piperidinil-etoxi)-bencilo	4-metoxi	Fenilo
123	-S-	sencillo	metilo	4-metoxi	fenilo
124	-S-	sencillo	metilo	4-hidroxi	fenilo
125	-S-	sencillo	metilo	4-hidroxi	3-(metoxi)-fenilo
129	-S-	sencillo	4-(pirrolidinil-etoxi)-bencilo	4-metoxi	fenilo
130	-SO-	sencillo	H	4-metoxi	fenilo

Los intermedios representativos adicionales o subproductos en la preparación de los compuestos de fórmula (I) y/o compuestos de fórmula (II) son como se enumeran en la Tabla 7.

5

Tabla 7: Intermedios Representativos y/o Subproductos

(continuación)



Como se usa en el presente documento, la expresión “**enfermedad cerebral degenerativa**” incluirá trastorno cognitivo, demencia, independientemente de la causa subyacente, enfermedad de Alzheimer y similares.

- 5 Como se usa en el presente documento, la expresión “**enfermedad cardiovascular**” incluirá niveles de lípidos en sangre elevados, artrosclerosis coronaria, enfermedad cardiaca coronaria y similares.

Como se usa en el presente documento, la expresión “**enfermedad cardiovascular**” incluirá flujo sanguíneo cerebral regional anómalo, daño cerebral isquémico y similares.

- 10 Como se usa en el presente documento, la expresión “**antagonista de progestágeno**” incluirá mifepristona (RU-486), J-867 (Jenapharm/TAP Pharmaceuticals), J-956 (Jenapharm/TAP Pharmaceuticals), ORG-31710 (Organon), ORG-32638 (Organon), ORG-31806 (Organon), onapristona (ZK98299) y PRA248 (Wyeth). Además, como se usa en el presente documento, los términos “progestina” y “progesterona” se usan de forma intercambiable.

- 15 Los moduladores del receptor de estrógeno son útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos y enfermedades mediadas por uno o más receptores de estrógenos incluyendo, pero sin limitación, sofocos, sequedad vaginal, osteopenia, osteoporosis, hiperlipidemia, pérdida de función cognitiva, enfermedades cerebrales degenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares, cánceres sensibles a hormonas, hiperplasia (en tejidos incluyendo mama, endometrio y cérvix en mujeres y próstata en hombres), endometriosis, fibroides uterinos y osteoartritis. Los moduladores del receptor de estrógenos son útiles además como agentes anticonceptivos solos o en combinación con un progestágeno o antagonista de progestágeno.

Los moduladores del receptor de andrógenos son útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos y enfermedades mediadas por uno o más receptores de andrógenos incluyendo, pero sin limitación, carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (BPH), hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, SIDA y caquexia. Los moduladores del receptor de andrógenos también son útiles como anticonceptivos masculinos y/o como un potenciador del rendimiento masculino.

Los moduladores del receptor de progestina son útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos y enfermedades moduladas por el receptor de progestina, incluyendo, pero sin limitación, endometriosis (preferentemente sin pérdida de hueso y/o hipoestrogenismo asociados), mioma (preferentemente sin pérdida de hueso y/o hipoestrogenismo asociados), hemorragia disfuncional. Los moduladores del receptor de progestina son útiles además como anticonceptivos solos o en combinación con uno o más moduladores del receptor de estrógenos. Los moduladores del receptor de progestina son además útiles como accesorio al estrógeno en terapia de reemplazo hormonal en mujeres postmenopáusicas, así como en el tratamiento de tumores que contienen receptores esteroideos.

Como se usa en el presente documento, "halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo", usado solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales o ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares. De forma análoga, el término "alquilo C₁₋₄", usado solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales o ramificadas que contienen 4 átomos de carbono. Por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "alquilo C₁₋₄ halogenado" se refiere a cualquier grupo alquilo C₁₋₄ que se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo halógeno, preferentemente sustituido con al menos un átomo de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen pero sin limitación -CF₃, -CH₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃ y similares.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "alcoxi", usado solo o como parte de un grupo sustituyente, representará denotará un radical éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que se han descrito anteriormente. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares. De forma análoga, el término "alcoxi C₁₋₄", usado solo o como parte de un grupo sustituyente, representará un radical éter de oxígeno de los grupos alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada que se han descrito anteriormente. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi y similares.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "arilo" se referirá a grupos aromáticos carbocíclicos no sustituidos, tales como fenilo, naftilo y similares.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "aralquilo" se referirá a cualquier grupo alquilo inferior sustituido con un grupo arilo tal como fenilo, naftilo y similares. Por ejemplo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo y similares.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "parcialmente insaturado" cuando se refiere a una estructura de anillos se referirá a cualquier estructura de anillos estable que contenga al menos un enlace insaturado. Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación ciclohexenilo y similares.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "heteroarilo" representará cualquier estructura de anillos monocíclica aromática de cinco o seis miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente que contenga de uno a tres heteroátomos más seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S; o una estructura de anillos bicíclica aromática de nueve o diez miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente que contenga de uno a cuatro heteroátomos más seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S. El grupo heteroarilo puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de tal forma que el resultado sea una estructura estable.

Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, purazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, furazanilo, indolizínilo, indolilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y similares. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirazinilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" representará cualquier estructura de anillos monocíclica, saturada o parcialmente insaturada de cinco a siete miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente que contenga de uno a tres heteroátomos más seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S; o un sistema de anillos bicíclico aromático saturado, parcialmente insaturado o parcialmente aromático de nueve a diez miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente que contenga de uno a

cuatro heteroátomos más seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S. El grupo heterocicloalquilo puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de tal forma que el resultado sea una estructura estable.

- 5 Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero sin limitación, pirrolinilo, pirrolidinilo, dioxalanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditanilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritiano, indolinilo, cromenilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 2,3-dihydrobenzofurilo y similares. Los grupos heterocicloalquilo preferidos incluyen piperidinilo, morfolinilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el carácter "*" representará la presencia de un centro estereogénico.

- 10 Cuando un grupo particular está "sustituido" (por ejemplo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo), este grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferentemente de uno a cinco sustituyentes, más preferentemente de uno a tres sustituyentes, mucho más preferentemente de uno a dos sustituyentes, independientemente seleccionados entre la lista de sustituyentes.

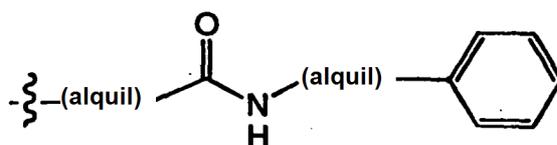
Haciendo referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando más de uno de dichos sustituyentes es posible, dichos sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes entre sí.

- 15 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no se califican con el término "aproximadamente". Se apreciará que si el término "aproximadamente" se usa de forma explícita o no, cada cantidad dada en el presente documento se refiere al valor real dado, y también se refiere a la aproximación a dicho valor dado que se infiere razonablemente en base al experto en la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

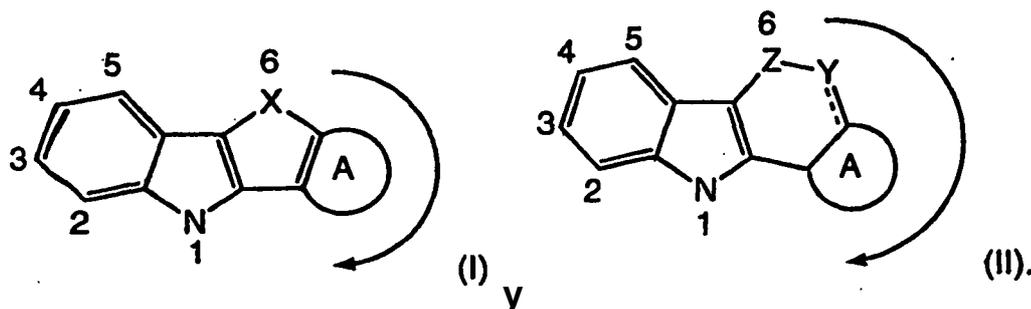
- 20 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "grupo saliente" se referirá a un átomo o grupo cargado o no cargado que sale durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, Br, Cl, I, mesilato, tosilato y similares.

- 25 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "grupo protector de nitrógeno" se referirá a un grupo que puede estar unido a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de la participación en una reacción, y que puede eliminarse fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero sin limitación, carbamatos - grupos de fórmula $-C(O)O-R$, en la que R es, por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, $CH_2=CH-CH_2-$ y similares; amidas - grupos de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo y similares; derivados de N-sulfonilo - grupos de fórmula $-SO_2-R''$, en la que R'' es, por ejemplo, toliilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno y similares. Pueden encontrarse otros grupos protectores de nitrógeno adecuados en los textos, tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Hijos, 1991.
- 30

Con la nomenclatura convencional usada a lo largo de esta divulgación, se describe en primer lugar la porción terminal de la cadena lateral designada seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenil-alquilamino-carbonil-alquilo" se refiere a un grupo de fórmula



- 35 A menos que se indique otra cosa, al nombrar los grupos sustituyentes R^2 y R^3 en los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), se aplicará la siguiente numeración de los átomos de unión:



A menos que se indique otra cosa, al nombrar el anillo

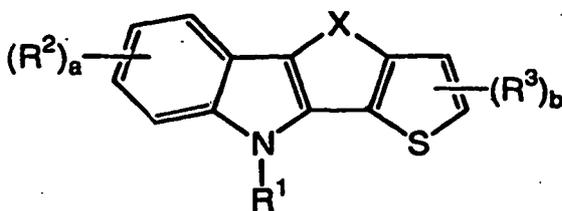


el primer átomo de carbono de puente (contando en el sentido de las agujas del reloj como se ha indicado anteriormente) se representará como en la posición 1 continuando el recuento en la dirección de las agujas de reloj. Por lo tanto, por ejemplo, cuando el anillo



5

se represente como 4-tienilo, el compuesto de fórmula (I) tendrá la siguiente estructura



10

Un experto en la técnica reconocerá que cuando en el compuesto de fórmula (II) Y sea -CH= o -N=, entonces el símbolo --- representará un doble enlace. De forma análoga, cuando en el compuesto de fórmula (II) Y sea distinto de -CH= o -N=, entonces el símbolo --- representará un enlace sencillo.

Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva, particularmente los Esquemas y Ejemplos, son como se indican a continuación:

18-Corona-6	= 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano
BuLi o n-BuLi	= n-Butil litio
DIPEA	= Dietilisopropilamina
DMF	= N,N-Dimetilformamida
DMSO	= Dimetilsulfóxido
DTT	= Ditiotreitól
EDTA	= Ácido etilendiamina tetraacético
ERT	= Terapia de reemplazo de estrógenos
Et	= Etilo (es decir, -CH ₂ CH ₃)
Etl	= Yoduro de etilo
EtOAc	= Acetato de etilo
EtOH	= Etanol
ETCH	= Etiltiol
HEPES	= Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina etano sulfónico
HPLC	= Cromatografía líquida de alto rendimiento
HRT	= Terapia de reemplazo hormonal

(continuación)

KO-t-Bu o t-Bu-OK	= t-Butóxido potásico
Me	= Metilo (es decir -CH ₃)
MeI	= Yoduro de metilo
MeOH	= Metanol
NaBH ₄	= Borohidruro sódico
NaOAc	= Acetato sódico
OXONE	= Sal triple de monopersulfato potásico
PBS	= Solución tamponada con fosfato
Piv	= Pivaloílo
PivCl	= Cloruro de pivaloílo
PPA	= Ácido polifosfórico
Py.HCl	= Clorhidrato de piridina
TBAF	= Fluoruro de tetra(n-butil)amonio
TBS	= Terc-butil-dimetil-sililo
TBSCI	= Cloruro de terc-butil-dimetil-sililo
TEA o Et ₃ N	= Trietilamina
Tf	= Triflato (es decir, -O-SO ₂ -CF ₃)
Tf ₂ O	= Anhídrido triflico
THF	= Tetrahidrofurano
Tres HCl	= Clorhidrato de tris[hidroxiometil]aminometilo
TsOH	= Ácido tósico

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimentación.

- 5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema de tejidos, animal o humano, que se espera por un investigador, veterinario, médico u otro especialista, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

- 10 Como se usa en el presente documento, el término "composición" presente incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto obtenido, directamente o indirectamente, a partir de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

- 15 Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tengan al menos un centro quiral, pueden existir por consiguiente en forma de enantiómeros. Cuando los compuestos posean dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente en forma de diastereómeros. Debe apreciarse que cada uno de dichos isómeros y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tal pretenden incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también pretenden incluirse dentro del alcance de esta invención.

- 20 Un experto en la técnica reconocerá que en cuando una etapa de reacción de la presente invención puede realizarse en una diversidad de disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción puede realizarse en una mezcla de los disolventes o sistemas de disolventes adecuados.

Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención originan una mezcla

de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse de forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse mediante síntesis enantioespecífica o por resolución. Por ejemplo, los compuestos pueden resolverse en sus enantiómeros componentes mediante técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación de sales con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricas seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna HPLC quiral.

10 Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Hijos, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una fase posterior conveniente usando procedimientos conocidos en la técnica.

Los profármacos de los compuestos de esta invención serán derivados funcionales de los compuestos que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuado se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

20 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácidos que, por ejemplo, pueden formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales sódicas o potásicas; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales cálcicas o magnésicas; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las que se indican a continuación:

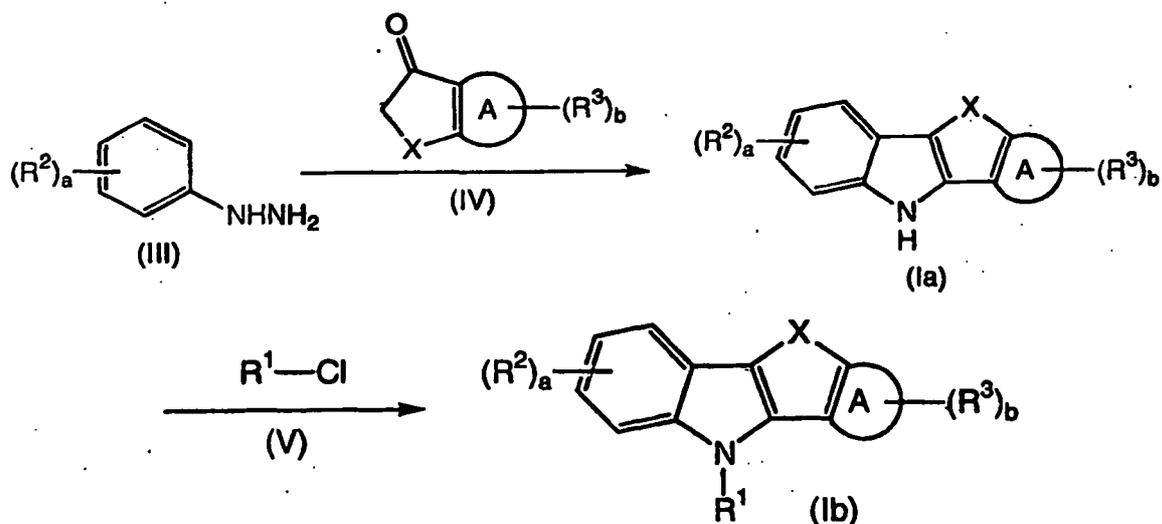
35 acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilate, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina de amonio, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietyoduro y valerato.

Los ácidos y bases representativas que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las que se indican a continuación:

40 ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotina, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico;

y bases que incluyen amoniaco, L-arginina, benetamina, benzetamina, hidróxido cálcico, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

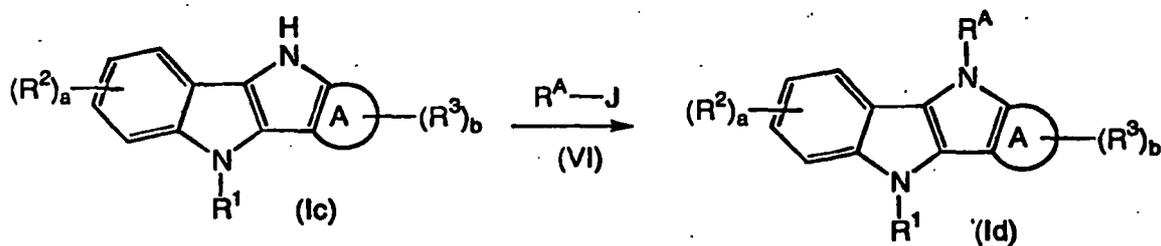
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 1.



Por consiguiente, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (III), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos se hace reaccionar con un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (IV), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en un disolvente orgánico, tal como etanol, metanol, isopropanol, t-butanol y similares, a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 150 °C, preferentemente a aproximadamente la temperatura de reflujo, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

El compuesto de fórmula (Ia) se hace reaccionar adicionalmente con un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (V), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de una base, tal como NaH, NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Na(alcóxido C₁₋₄) (tal como metóxido sódico, etóxido sódico, t-butóxido sódico y similares), K(alcóxido C₁₋₄) (tal como metóxido potásico, etóxido potásico, t-butóxido potásico y similares), TEA, DIPEA, piridina y similares, en un disolvente orgánico, tal como DMF, DMSO, THF y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente la temperatura de reflujo, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente la temperatura ambiente, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ib).

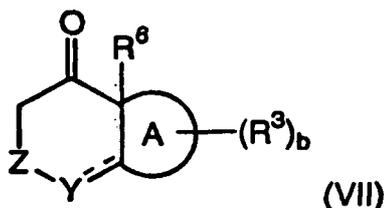
Un experto en la técnica reconocerá que cuando en el compuesto de fórmula (I) X es -NR^A- y R^A es distinto de hidrógeno (por ejemplo, en la que R^A es -L¹-R⁴-(L²)_c-R⁵), el compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir del compuesto correspondiente de fórmula (I) en la que X es -NH- de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 2.



Por consiguiente, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (Ic), se hace reaccionar con un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (VI), en la que J es un grupo saliente, tal como halógeno, tosilo, mesilo y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de una base, tal como NaH, NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Na(alcóxido C₁₋₄) (tal como metóxido sódico, etóxido sódico, t-butóxido sódico y similares), K(alcóxido C₁₋₄) (tal como metóxido potásico, etóxido potásico, t-butóxido potásico y similares), TEA, DIPEA, piridina y similares, en un disolvente orgánico, tal como DMF, DMSO, THF y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente la temperatura de reflujo, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente la temperatura ambiente, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Id), en la que R^A es distinto de hidrógeno.

Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que cuando en el compuesto de fórmula (I) uno o más grupo R^2 y R^3 son OH, dichos grupos hidroxilo pueden funcionalizarse adicionalmente para preparar compuestos de fórmula (I) en la que uno o más grupos R^2 y/o R^3 se seleccionan entre -O-aralquilo, -C(O)-alquilo C_{1-4} , -C(O)O-alquilo C_{1-4} , -OC(O)-alquilo C_{1-4} , -O-SO₂-alquilo C_{1-4} o -O-SO₂-(alquilo C_{1-4} halogenado), de acuerdo con procedimientos conocidos. Por ejemplo, haciendo reaccionar uno o más de los grupos sustituyentes OH con un haluro de alquilo sustituido adecuadamente, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo y similares.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse de forma similar de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Esquema 1 anterior, seleccionando y sustituyendo un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (VII)



un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, para el compuesto de fórmula (II).

La presente invención comprende adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) y/o compuestos de fórmula (II) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en el presente documento como el principio activo pueden prepararse mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas de formación de compuestos farmacéuticos. El vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la vía deseada de administración (por ejemplo, oral, parenteral). Por lo tanto para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas pueden también recubrirse con sustancias tales como azúcares o recubrirse de forma entérica para modular el sitio mayor de la absorción. Para la administración parenteral, el vehículo consistirá habitualmente en agua estéril y pueden añadirse otros ingredientes para aumentar la solubilidad o conservación. También pueden prepararse suspensiones o soluciones inyectables utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, uno o más de los compuestos de la presente invención seleccionados como el principio activo se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales, cuyo vehículo puede tomar una diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. Al preparar las composiciones en forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos encapsulados, cápsulas de gelatina y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir con azúcar o recubrirse de forma entérica por técnicas convencionales. Para parenterales, el vehículo habitualmente comprenderá agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad farmacéutica, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharada y similares, una cantidad del principio activo necesaria para suministrar a una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad farmacéutica unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharada y similares, de aproximadamente 50 a 100 mg y puede proporcionarse a una dosificación de aproximadamente 0,5 a 5,0 mg/kg/día, preferentemente de aproximadamente 1,0 a 3,0 mg/kg/día. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo de los requisitos de los pacientes, la gravedad de la afección a tratar y el compuesto que se emplea. Puede emplearse el uso de administración diaria o dosificación post-periódica.

Preferentemente estas composiciones están en formas farmacéuticas unitarias tales como comprimidos, píldoras,

cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizaciones líquidas o en aerosol medidas, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectables o supositorios; para administración parenteral, intranasal, sublingual o rectal o para administración por inhalación o insuflación. Como alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para administración una vez por semana o una vez por mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de liberación prolongada para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el principio activo se dispersa uniformemente por toda la composición de modo que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas farmacéuticas igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en formas farmacéuticas unitarias del tipo descrito anteriormente que contengan de 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden revestirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma farmacéutica que proporciona la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando el segundo en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retarde su liberación. Puede usarse una diversidad de material para tales capas entéricas o revestimientos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos con tales materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración por vía oral o por inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes con sabores adecuados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones con sabores comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

El tratamiento de trastornos mediados por uno o más receptores de hormonas sexuales también puede llevarse a cabo usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos según se define en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y 1000 mg, preferentemente aproximadamente de 1 a 500 mg, más preferentemente, de 1 a 100 mg del compuesto y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, pero sin limitación, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saporíferos, edulcorantes, conservantes, colorantes y revestimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos encapsulados, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, liberación temporizada y liberación prolongada), gránulos y polvos y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

De forma ventajosa, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una dosis diaria sencilla o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces diarias. Además, los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en esa materia. Para administrarse en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desea o es necesario, también pueden incorporarse aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como arábiga, de tragacanto u oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Las formas líquidas en agentes de dispersión o suspensión con sabores adecuados tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, goma arábiga, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Se emplean preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados cuando se desea la administración intravenosa.

El compuesto de la presente invención también puede administrarse en forma de sistemas de suministro de

liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

5 Los compuestos de la presente invención también pueden suministrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos farmacológicos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o polietil eneoxidopolilisina sustituido con resto de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque anfipáticos o reticulados de hidrogeles.

15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera tratamiento de trastornos mediados por uno o más receptores de hormonas sexuales.

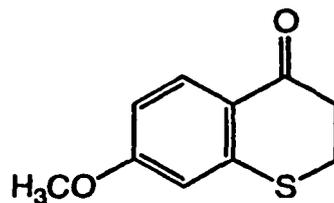
20 La dosificación diaria de los productos puede variar en un amplio intervalo de 0,01 a 1.000 mg por adulto humano por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250, 500 y 1000 mg del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Se proporciona ordinariamente una cantidad eficaz del fármaco a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día. Preferentemente, el intervalo es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal por día, más preferentemente, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día.

25 Las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración y el avance de la enfermedad. Además, factores asociados con el paciente particular a tratar, incluyendo la edad del paciente, su peso, dieta y momento de administración, dará como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

30 Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en el entendimiento de la invención y no debe interpretarse que limiten de ningún modo la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación.

Ejemplo de Referencia 1

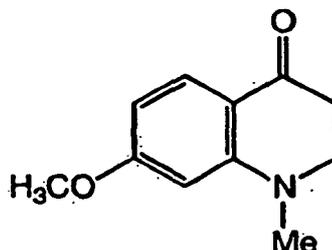
7-metoxi-tiocroman-4-ona



35 Siguiendo el procedimiento descrito en Speckamp, Willem N.; Westra, J.G.; Huisman, Henderikus O. Tetrahedron 1970, 26, 2353-63 se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de Referencia 2

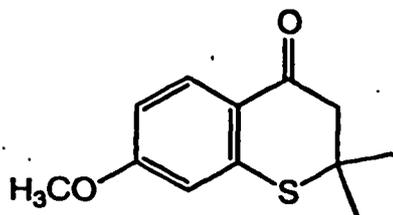
7-Metoxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona



Siguiendo el procedimiento descrito en Speckamp, Willem N.; Van Velthuysen, J. A.; Pandit, U. K.; Huisman, H. O. Tetrahedron 1968, 24, 5881-91 se preparó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 3

7-metoxi-2,2-dimetil-tiocroman-4-ona

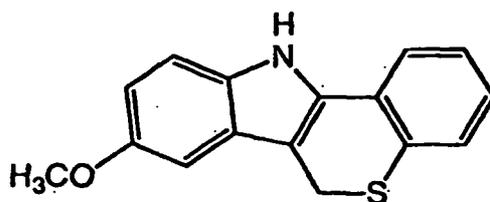


5

Siguiendo el procedimiento descrito en Camps, F.; Colomina, O.; Coll, J.; Messeguer, A. Journal of Heterocyclic Chemistry 1983, 20, 1115-17 se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro,

Ejemplo de Referencia 4

8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno



10

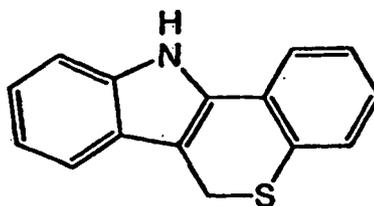
Se agitó 7-metoxi-tiocroman-4-ona (700 mg, 4,27 mmol) con (4-metoxi-fenil)-hidrazina (818 mg, 4,70 mmol, 1,1 equiv.) en EtOH (40 ml, 0,1 M) y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después, se eliminó el EtOH de la mezcla y se añadieron EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida (4:1 de Hexano:EtOAc), produciendo el producto del título en forma de un sólido de color pardo. MS (m/z): MH⁺ (266)

15

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,18 (s ancho, 1H), 7,32-6,85 (m, 7H), 4,14 (s, 2H), 3,89 (s, 3H)

Ejemplo de Referencia 5

6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno



20

Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando isotiocroman-4-ona (1,64 g, 10,0 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

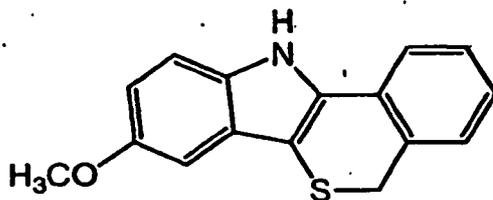
RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,25 (a, 1H), 7,55-7,10 (m, 8H), 4,20 (s, 2H)

MS (m/z): MH⁺ (236)

Ejemplo de Referencia 6

25

8-metoxi-5,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno



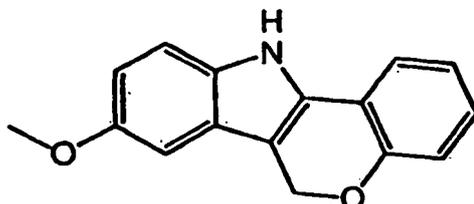
Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, se usó isotiocroman-4-ona (460 mg, 2,805 mmol) como material de partida, se produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (m/z): MH^+ (268), MH^- (266)

5 RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,26 (s ancho, 1H), 7,34-6,86 (m, 7H), 3,99 (s, 2H), 3,83 (s, 3H)

Ejemplo de Referencia 7

8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzofluoreno



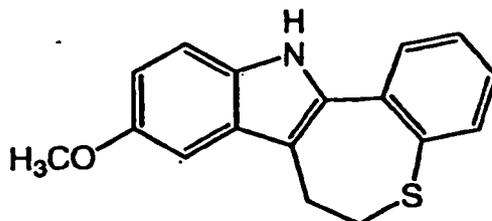
10 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando croman-4-ona (540 mg, 3,65 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (m/z): MH^+ (252), MH^- (250)

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,11 (s ancho, 1H), 7,21-6,81 (m, 7H), 5,58 (s, 2H), 3,83 (s, 3H)

Ejemplo de Referencia 8

9-metoxi-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azuleno



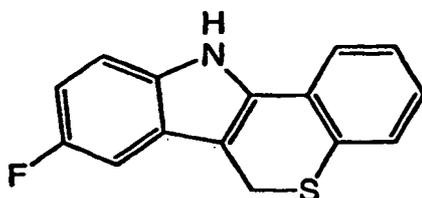
15 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando 3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (0,5 g, 2,8 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (m/z): MH^+ (282).

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,94-6,86 (m, 7H), 3,88 (s, 3H), 3,39 (m, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,21 (m, 2H, $J = 6,6$ Hz)

Ejemplo de Referencia 9

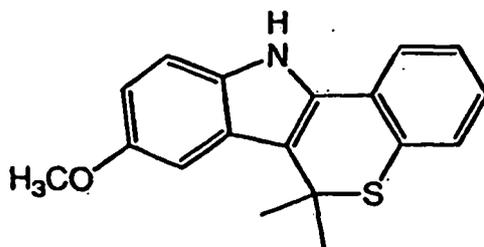
8-fluoro-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzofluoreno



Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando (4-fluorofenil)-hidrazina (918 mg, 5,65 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.
RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 7,28-6,82 (m, 7H), 4,18 (s, 2H)

Ejemplo de Referencia 10

5 8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoreno

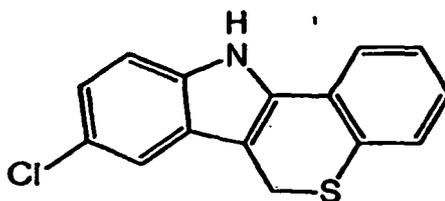


Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando 7-metoxi-2,2-dimetil-tiocroman-4-ona (3,0 g, 13,5 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.
MS (m/z): MH^+ (326), MH^- (324)

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 7,29-6,63 (m, 6H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,82 (s, 6H)

Ejemplo de Referencia 11

8-cloro-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzofluoreno

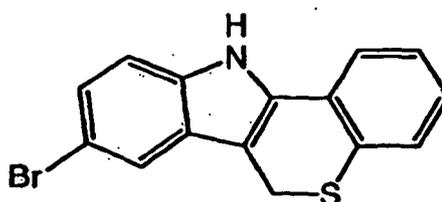


15 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando (4-clorofenil)-hidrazina (872 mg, 4,871 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.
MS (m/z): MH^- (270)

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,25 (s, 1H), 7,42-7,08 (m, 7H), 4,16 (s, 2H)

Ejemplo de Referencia 12

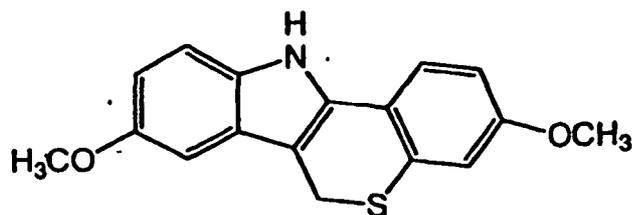
8-bromo-6,11-dihidro-5-tia-aza-benzofluoreno



20 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando (4-bromofenil)-hidrazina (3,2 g, 20,0 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,55 (a, 1H), 7,60-7,15 (m, 7H), 4,18 (s, 2H)
MS (m/z): MH^+ (316)

25 Ejemplo de Referencia 13

3,8-dimetoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzofluoreno



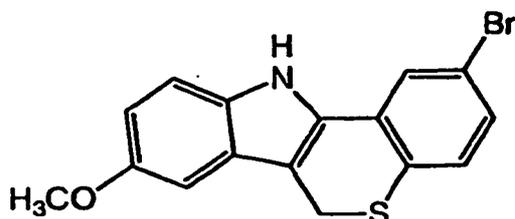
Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4, usando 7-metoxitiocroman-4-ona (1,25 g, 6,44 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (m/z): MH^+ (298), MH^- (296)

5 RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,05 (s ancho, 1H), 7,26-6,69 (m, 6H), 4,18 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H)

Ejemplo de Referencia 14

2-bromo-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno



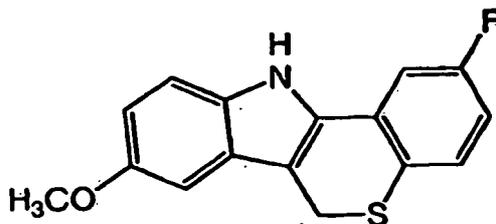
10 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando 6-bromotiocroman-4-ona (0,6 g, 2,5 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,35 (a, 1H), 7,45-6,85 (m, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 2H)

MS (m/z): MH^+ (346)

Ejemplo de Referencia 15

2-fluoro-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno



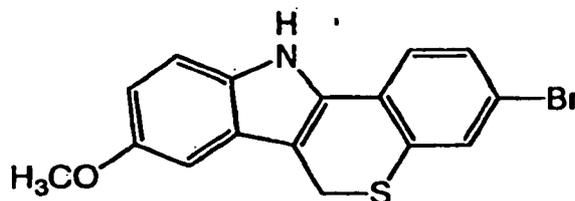
15

Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando 6-fluorotiocroman-4-ona (1,47 g, 0,8 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

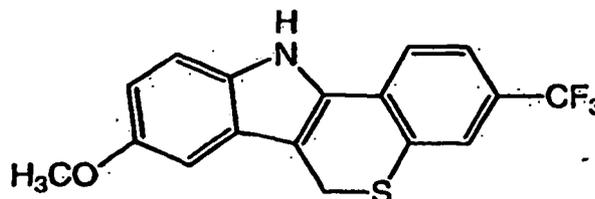
RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,28 (a, 1H), 7,35-6,85 (m, 6H), 4,15 (s, 2H), 3,85 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ (284)

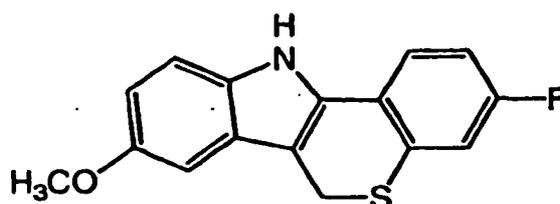
20

Ejemplo de Referencia 16**3-bromo-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno**

- 5 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando 6-bromoisotiocroman-4-ona (1,2 g, 5,0 mmol) como material de partida se produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,05 (a, 1H), 7,45-6,90 (m, 6H), 4,20 (s, 2H), 3,85 (s, 3H)
 MS (m/z): MH⁺ (345)

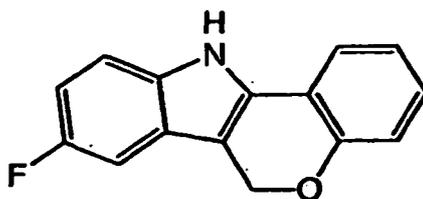
Ejemplo de Referencia 17**8-metoxi-3-trifluorometil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno**

- 10 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando 6-trifluorometilisotiocroman-4-ona (1,15 g, 5,0 mmol), como material de partida se produjo del título en forma de un sólido de color pardo.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,25 (a, 1H), 7,55-6,90 (m, 6H), 4,15 (s, 2H), 3,85 (s, 3H)
 MS (m/z): MH⁺ (335)

Ejemplo de Referencia 18**3-fluoro-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno**

- 20 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando 6-fluoroisotiocroman-4-ona (900 mg, 5,0 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,05 (a, 1H), 7,40-6,85 (m, 6H), 4,15 (s, 2H), 3,85 (s, 3H)
 MS (m/z): MH⁺ (284)

Ejemplo de Referencia 19**8-fluoro-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno**



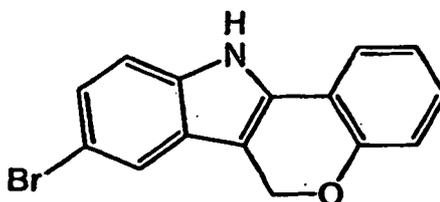
Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando sal HCl de 4-fluorofenilhidrazina (1,23 g, 7,57 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,20 (s a, 1H), 7,65–6,80 (m, 7H), 5,38 (s, 2H).

5 MS (m/z): MH^+ , 240.

Ejemplo de Referencia 20

8-bromo-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno



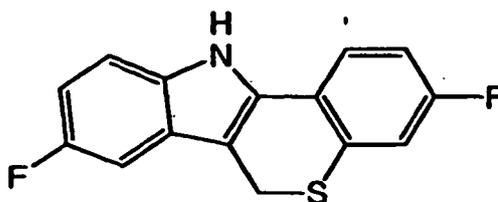
Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando croman-4-ona (3,21 g, 21,7 mmol) y sal HCl de 4-bromo-fenilhidrazina (5,33 g, 23,8 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,18 (s a, 1H), 7,70–6,75 (m, 7H), 5,40 (s, 2H).

10 MS (m/z): MH^+ , 300.

Ejemplo de Referencia 21

3,8-difluoro-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno



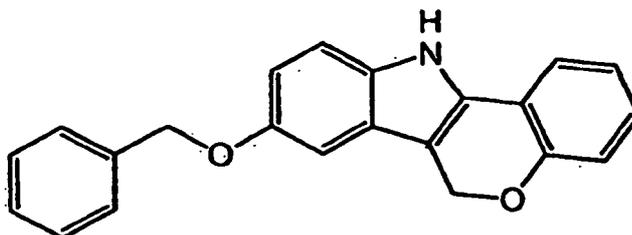
Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando 6-fluoroisotiocroman-4-ona (900 mg, 5,0 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,00 (a, 1H), 7,55–6,95 (m, 6H), 4,00 (s, 2H)

20 MS (m/z): MH^+ (273)

Ejemplo de Referencia 22

8-benciloxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno



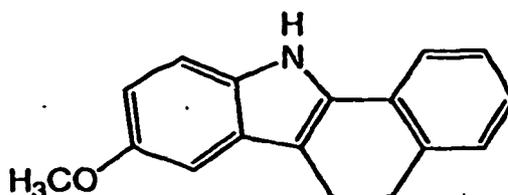
Seguendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando sal clorhidrato de (4-benciloxifenil)-hidrazina y croman-4-ona (2,93 g, 16,84 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (m/z): MH^+ (358)

5 RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,05 (s ancho, 1H), 7,42-6,58 (m, 11H), 5,54 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 23

8-Metoxi-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol



10 Seguendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando 3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (2,90 g, 20 mmol) y sal HCl de 4-metoxi-fenilhidrazina como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

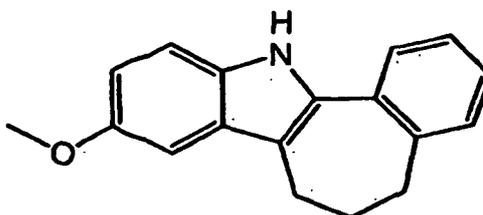
RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,30 (s a, 1H), 8,05-6,80 (m, 7H), 3,90 (s, 3H), 3,08 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 10,5 Hz, 2H).

MS (m/z):

MH^+ , 250.

15 Ejemplo de Referencia 24

9-metoxi-5,6,7,12-tetrahydro-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]indol



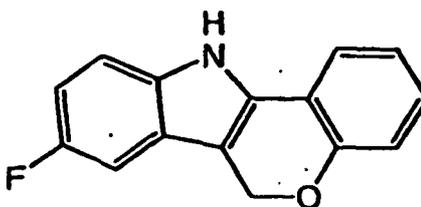
20 Seguendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando 6,7,8,9-tetrahydro-benzociclohepten-5-ona (1,10 g, 6,87 mmol) y sal HCl de 4-metoxi-fenilhidrazina (1,20 g, 6,87 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,20 (s a, 1H) 7,40-6,80 (m, 7H) 3,95 (s, 3H), 2,75 (m, J = 9,5 Hz, 4H), 2,35 (m, J = 9,5 Hz, 2H).

MS (m/z): MH^+ , 264.

Ejemplo de Referencia 25

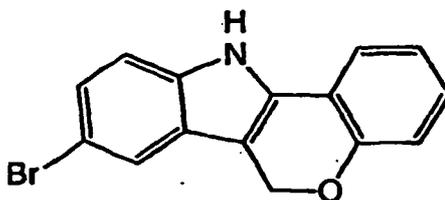
8-fluoro-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno



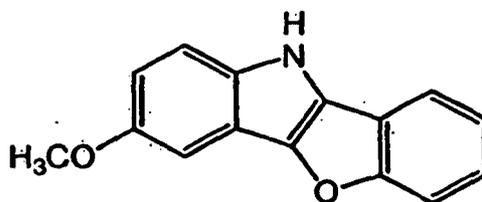
25 Seguendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando sal clorhidrato de (4-fluorofenil)-hidrazina y croman-4-ona (2,5 g, 17 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (m/z): MH^+ (240)

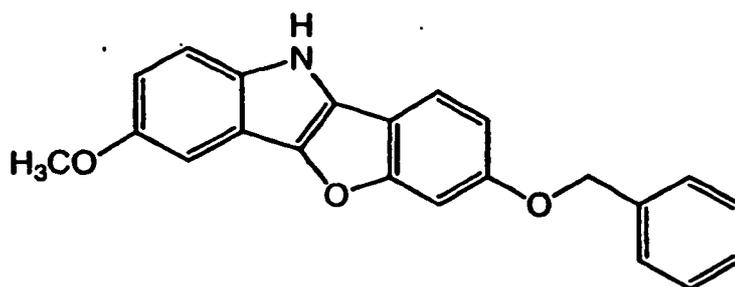
30 Ejemplo de Referencia 26

8-bromo-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno

- 5 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando sal clorhidrato de (4-bromo-fenil)-hidrazina y croman-4-ona (3,0 g, 20 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.
MS (m/z): MH⁺ (301)

Ejemplo 27**3-Metoxi-10H-benzo[4,5]furo[3,2-b]indol**

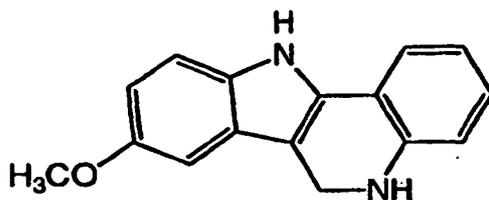
- 10 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando benzofuran-3-ona (3,0 g, 30 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.
MS (m/z): MH⁺ (238)

Ejemplo 28**7-Benciloxi-3-metoxi-10H-benzo[4,5]furo[3,2-b]indol**

- 15 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando 6-benciloxibenzofuran-3-ona (2,7 g, 11,2 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.
MS (m/z): MH⁺ (344)

Ejemplo de Referencia 29

- 20 **8-metoxi-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolina**



Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando 2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona (500 mg, 3,4 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

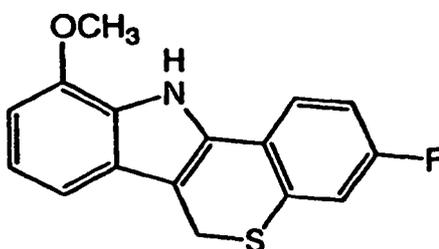
RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,85-6,60 (m, 7H), 4,50 (a, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,20 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ (251)

5

Ejemplo de Referencia 30

3-Fluoro-10-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]flúor



Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, partiendo con 6-fluoroisotiocroman-4-ona (900 mg, 5,0 mmol), se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

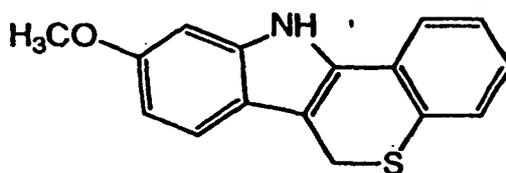
RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,75 (a, 1H), 7,45-6,85 (m, 6H), 4,15 (s, 2H), 3,85 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ (284)

10

Ejemplo de Referencia 31

9-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno



Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, partiendo con isotiocroman-4-ona (1,64 g, 10,0 mmol), se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,35 (a, 1H); 7,45-6,85 (m, 7H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 2H)

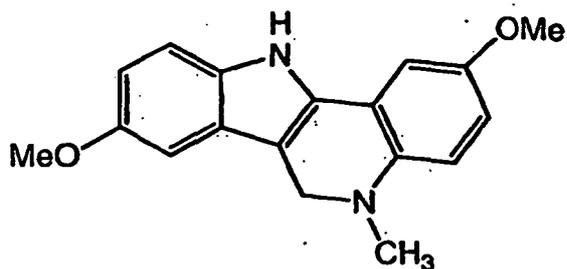
MS (m/z): MH^+ (267)

15

Ejemplo de Referencia 32

2,8-Dimetoxi-5-metil-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolina

20

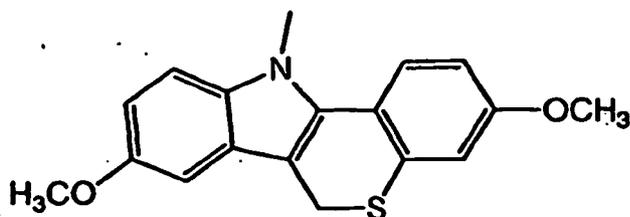


Seguendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 19, usando 7-metoxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona (3,5 g, 18,3 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

5 MS (m/z): MH^+ (295)

Ejemplo de Referencia 33

3,8-dimetoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno



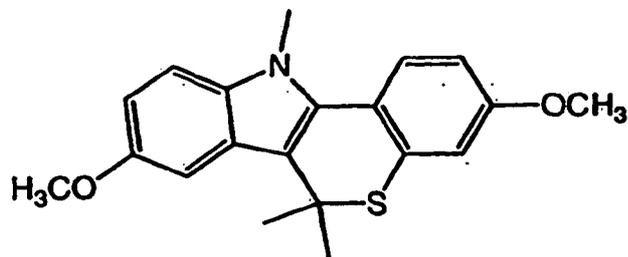
10 Se añadió CH_3I (108 mg, 0,758 mmol, 1,5 equiv.) a una mezcla de 3,8-dimetoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (150 mg, 0,505 mmol) y NaH (61 mg, al 60% en aceite mineral, 1,515 mmol, 3,0 equiv.) en DMF. Después, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un material en bruto. El material en bruto se purificó por gel de sílice (4:1 de Hexanos a EtOAc), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

15 MS (m/z): MH^+ (312)

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,51-6,78 (m, 6H), 4,05 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H)

Ejemplo de Referencia 34

3,8-dimetoxi-6,6,11-trimetil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoreno



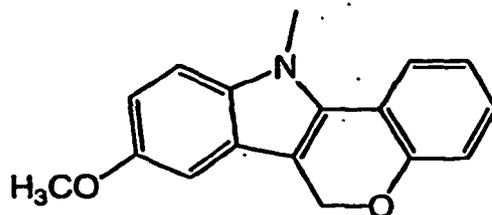
20

Seguendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, partiendo con 8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (1,25 g, 3,84 mmol), se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,01-6,65 (m, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 1,80 (s, 6H).

25 MS (m/z): MH^+ , 340

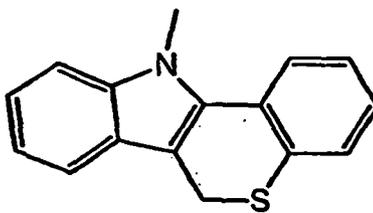
Ejemplo de Referencia 35

8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno

5 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (250 mg, 0,996 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): MH^+ (266)

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,58-6,88 (m, 7H), 5,44 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (s, 3H)

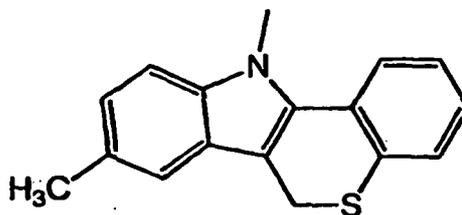
Ejemplo de Referencia 36**11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno**

10 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (236 mg) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,50-7,15 (m, 8H), 4,08 (s, 2H), 3,92 (t, 3H)

MS (m/z): MH^+ (250)

15 **Ejemplo de Referencia 37**

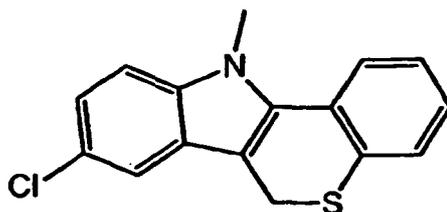
8,11-dietil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno

20 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (250 mg) como un material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,62-7,10 (m, 7H), 4,08 (s, 2H), 3,92 (t, 3H), 2,46 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ (266)

Ejemplo de Referencia 38**8-Cloro-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno**

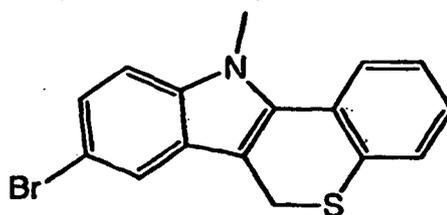


Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 8-cloro-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (540 mg, 1,99 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,56-7,08 (m, 7H), 4,05 (s, 2H), 3,84 (s, 3H)

Ejemplo de Referencia 39

8-bromo-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno



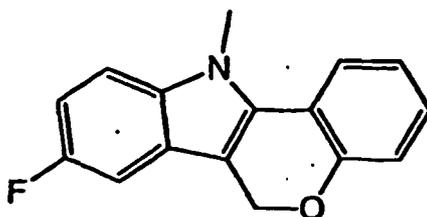
10 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 8-bromo-6,11-dihidro-5-tia-aza-benzo[a]fluoreno (600 mg) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,65-7,15 (m, 7H), 4,00 (s, 2H), 3,92 (t, 3H)

MS (m/z): MH⁺ (330)

Ejemplo de Referencia 40

15 8-fluoro-11-metil-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno

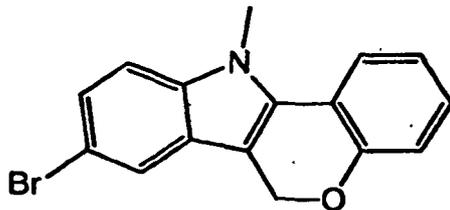


20 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 8-fluoro-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (1,02 g, 4,27 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,62-6,95 (m, 7H), 5,40 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

MS (m/z): MH⁺; 254.

Ejemplo de Referencia 41

8-bromo-11-metil-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno

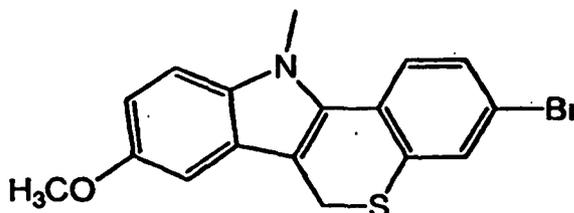


Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 8-bromo-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (1,05 g, 3,50 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,62-6,95 (m, &H), 5,38 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).
MS. (m/z): MH^+ , 314.

Ejemplo de Referencia 42

3-Bromo-8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoreno

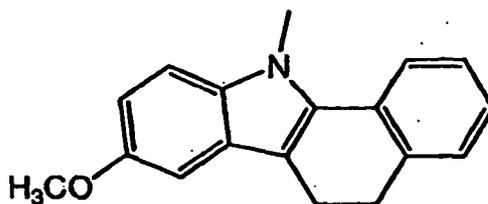


- 10 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 3-bromo-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (680 mg, 2,0 mmol) como material de partida se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,55-6,65 (m, 6H), 4,10 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 3H)
MS (m/z): MH^+ (359)

- 15 Ejemplo de Referencia 43

8-metoxi-11-metil-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol

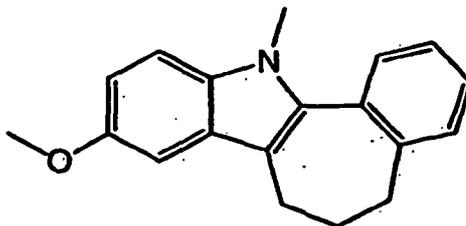


- 20 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 8-metoxi-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol (0,85 g, 3,41 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,64-6,82 (m, 7H), 4,05 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,05 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 11,5 Hz, 2H).
MS (m/z): MH^+ , 264.

Ejemplo de Referencia 44

9-metoxi-12-metil-5,6,7,12-tetrahydro-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]indol

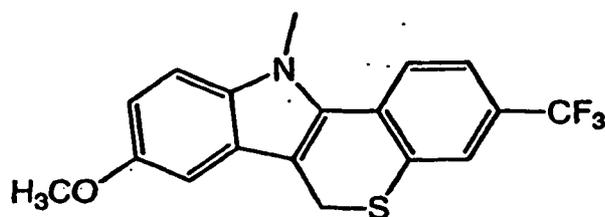


Seguendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 9-metoxi-5,6,7,12-tetrahidrobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]indol (1,05 g, 3,99 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,35–6,85 (m, 7H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,68 (m, J = 8,5 Hz, 4H), 2,28 (m, J = 8,5 Hz, 2H).
MS (m/z): MH⁺, 278.

Ejemplo de Referencia 45

8-metoxi-11-metil-3-trifluorometil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluor

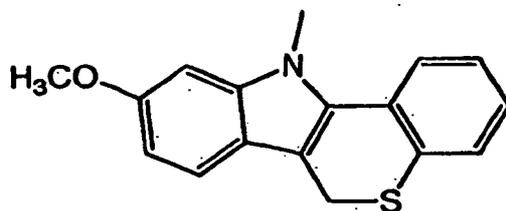


- 10 Seguendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando con 8-metoxi-3-trifluorometil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (670 mg, 2,0 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,75-6,95 (m, 6H), 4,10 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H)
MS (m/z): MH⁺ (349).

- 15 Ejemplo de Referencia 46

9-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno

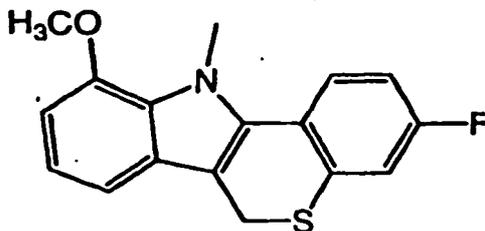


- 20 Seguendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 9-metoxi-6,11,dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (530 mg, 2,0 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,65-6,80 (m, 7H), 4,08 (s, 2H), 3,85 (s, 6H)
MS (m/z): MH⁺ (280)

Ejemplo de Referencia 47

3-Fluoro-10-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluor

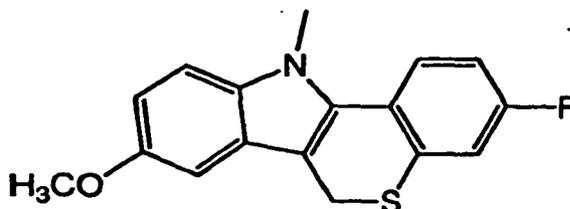


Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 3-fluoro-10-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]flúor (285 mg, 1,0 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,55-6,65 (m, 6H), 4,10 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 3H)
MS (m/z): MH^+ (299)

Ejemplo de Referencia 48

3-fluoro-8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]flúor

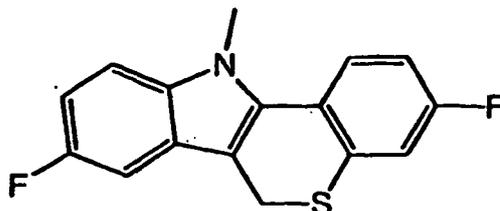


- 10 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 3-fluoro-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (285 mg, 1,0 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,55-6,65 (m, 6H), 4,10 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 3H)
MS (m/z): MH^+ (299)

- 15 **Ejemplo de Referencia 49**

3,8-difluoro-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno

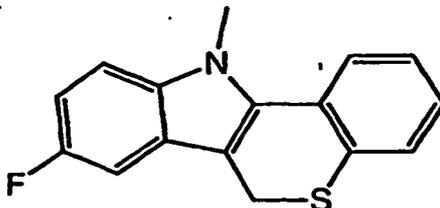


- 20 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 3,8-difluoro-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (273 mg) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,60-6,55 (m, 6H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 3H)
MS (m/z): MH^+ (288)

Ejemplo de Referencia 50

8-fluoro-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno

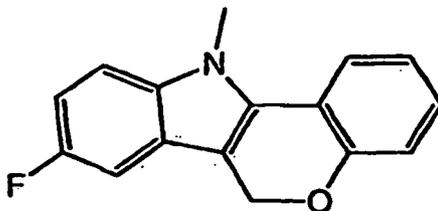


Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 8-fluoro-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluor (525 mg, 2,06 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 5 MS (m/z): MH^+ (268)
 RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,58-6,83 (m, 7H), 3,98 (s, 2H), 3,87 (s, 3H)

Ejemplo de Referencia 51

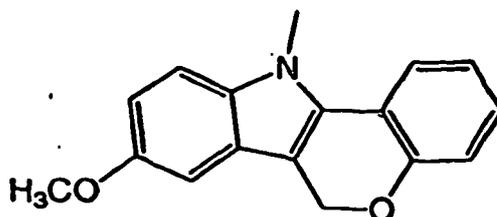
8-fluoro-11-metil-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno



- 10 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 8-fluoro-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (1,02 g, 4,26 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
 RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,58-6,83 (m, 7H), 5,41 (s, 2H), 3,96 (s, 3H)

Ejemplo de Referencia 52

- 15 **8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno**

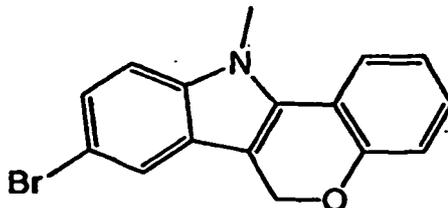


Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (9,3 g, 63 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 20 RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,65-6,85 (m, 7H), 5,45 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).
 MS (m/z): MH^+ , 266.

Ejemplo de Referencia 53

8-bromo-11-metil-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno

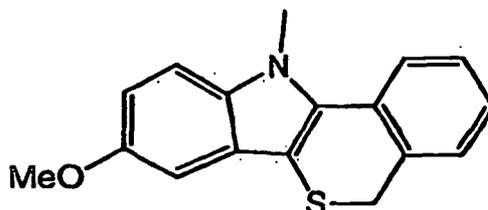


Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 8-bromo-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluor (1,05 g, 3,50 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,58-6,93 (m, 7H), 5,38 (s, 2H), 3,94 (s, 3H)

Ejemplo de Referencia 54

8-Metoxi-11-metil-5,11-dihidro-6-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno



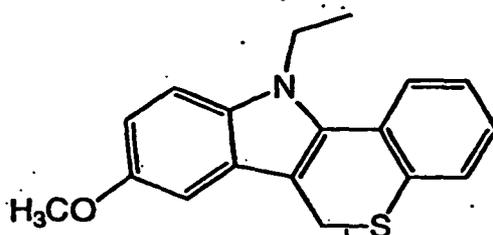
10 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluor (240 mg, 0,899 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): MH^+ (282)

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,53-6,88 (m, 7H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 55

15 11-etil-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno



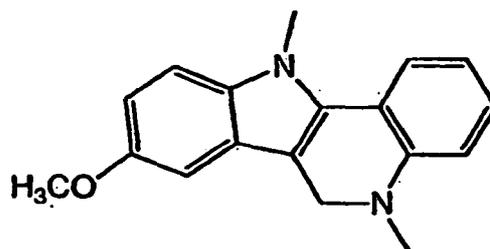
20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33, usando 8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (1,00 g, 3,75 mmol) y EtI (878 mg, 5,63 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): MH^+ (294)

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,42-6,78 (m, 7H), 4,18 (c, 2H, J = 6,4 Hz), 3,92 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,34 (t, 3H, J = 6,4 Hz)

Ejemplo de Referencia 56

8-metoxi-5,11-dimetil-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolina

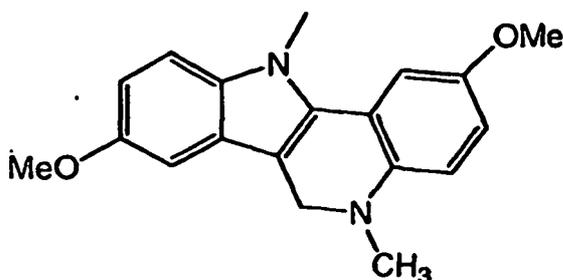


Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 8-metoxi-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolina (500 mg, 2 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,0-6,70 (m, 7H), 3,75 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 3,00 (s, 3H)

Ejemplo de Referencia 57

2,8-Dimetoxi-5,11-dimetil-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolina

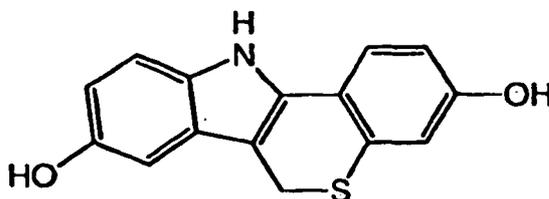


10 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 2,8-dimetoxi-5-metil-5,1,1-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolina (1,3 g, 4,42 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): MH⁺ (309)

Ejemplo de Referencia 58

6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-3,8-diol

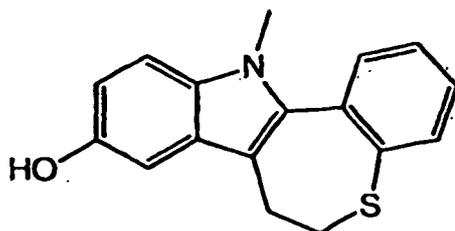


15 Una mezcla de 3,8-dimetoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (805 mg, 2,69 mmol) y Py.HCl (3,11 g, 26,9 mmol, 10 equiv.) se calentó a 210 °C durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un material en bruto. El material en bruto se purificó por gel de sílice (5:1 de EtOAc a CH₂Cl₂:MeOH), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

20 MS (m/z): MH⁺ (270)

Ejemplo de Referencia 59

12-metil-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azulen-9-ol



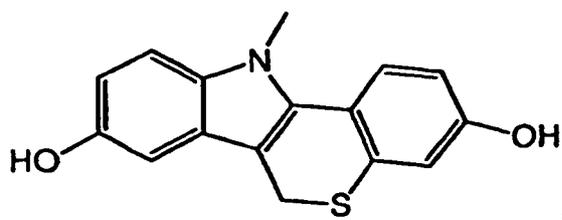
Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 58, usando 9-metoxi-12-metil-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azuleno (495 mg, 1,0 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

5 MS (m/z): MH^+ (282), MH^- (280)

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,89 (s a, 1H), 7,68-6,75 (m, 7H), 3,38 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,18 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 1,61 (s a, 3H)

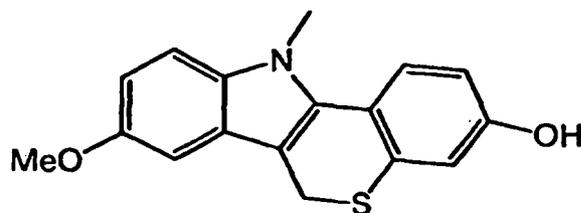
Ejemplo de Referencia 60

11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-3,8-diol y 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-3-ol



10

y



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 58, partiendo de 3,8-dimetoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (95 mg, 0,304 mmol), se preparó 11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-3,8-diol en forma de un sólido de color pardo y se preparó 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-3-ol en forma de un sólido de color blanco respectivamente.

15

8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-3-ol:

MS (m/z): MH^+ (298), MH^- (296)

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,52-6,78 (m, 6H), 4,04 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

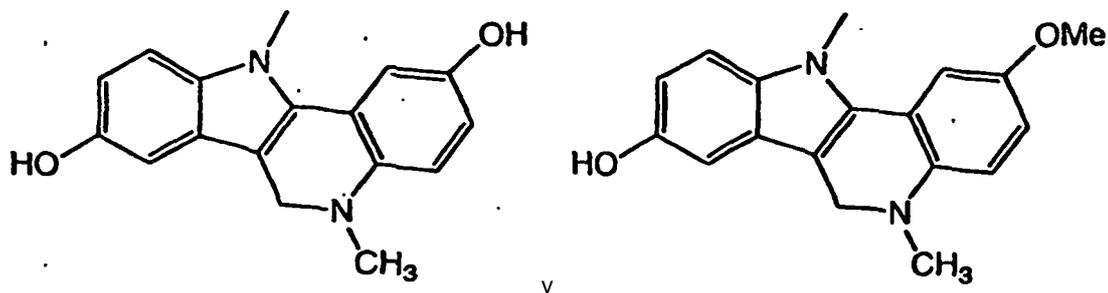
20

11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-3,8-diol:

MS (m/z): MH^+ (284)

Ejemplo de Referencia 61

5,11-dimetil-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolina-2,8-diol y 2-metoxi-5,11-dimetil-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quilinolin-8-ol



5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 58, usando 2,8-dimetoxi-5,11-dimetil-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolina (150 mg) como material de partida, se obtuvo 5,11-dimetil-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolina-2,8-diol en forma de un sólido de color pardo y se obtuvo 2-metoxi-5,11-dimetil-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolin-8-ol en forma de un sólido de color blanco.

5,11-dimetil-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolina-2,8-diol:

MS (m/z): MH^+ (299)

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,19-6,72 (m, 6H), 3,58 (s, 3H), 3,36 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,89 (s a, 2H)

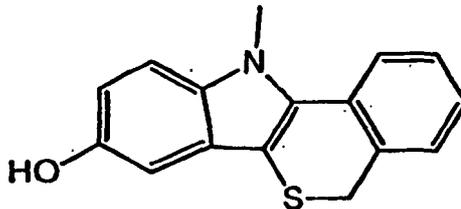
2-metoxi-5,11-dimetil-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolin-8-ol:

10 MS (m/z): MH^+ (312)

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,29-6,79, (m, 6H), 3,89 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,95 (s a, 2H)

Ejemplo de Referencia 62

11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol



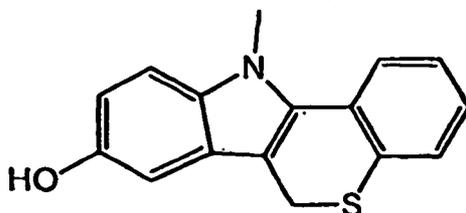
15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 58, usando 8-metoxi-11-metil-5,11-dihidro-6-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (61 mg, 0,217 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): MH^+ (268)

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,48-6,85 (m, 7H), 4,71 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (s, 2H) Referencia

Ejemplo de Referencia 63

11-metil-6,11-dihidro-5-tia-aza-benzo[a]fluoren-8-ol

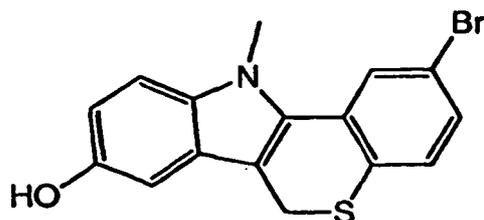


25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 58, usando 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (75 mg, 0,268 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,32-6,85 (m, 7H), 4,02 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 64

2-bromo-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol



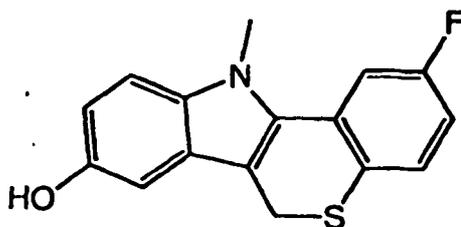
5 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 2-bromo-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (340 mg, 1,0 mmol) se preparó 2-bromo-8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno en forma de un producto en bruto. El producto en bruto se hizo reaccionar adicionalmente de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 58, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72-6,85 (m, 6H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ (344)

Ejemplo de Referencia 65

10 2-fluoro-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-8-ol



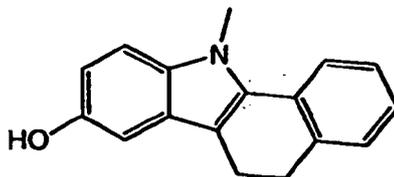
15 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, partiendo de 2-fluoro-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (700 mg, 2,30 mmol), se preparó 2-fluoro-8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno en forma de un producto en bruto. Después, el producto en bruto se hizo reaccionar adicionalmente de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 58, produciendo el compuesto del título un sólido de color pardo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,45-6,80 (m, 6H), 3,95 (s, 2H), 3,85 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ (284)

Ejemplo de Referencia 66

20 11-metil-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol-8-ol



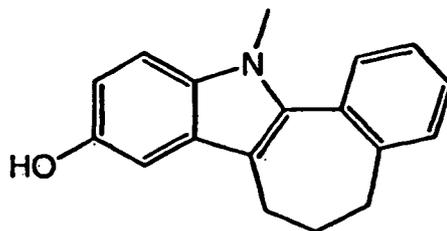
25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 58, usando 8-metoxi-11-metil-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol (780 mg, 2,96 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,62-6,78 (m, 7H), 4,80 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,95 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 10,5 Hz, 2H).

MS (m/z): MH^+ , 250, MH^- , 248.

Ejemplo de Referencia 67

12-Metil-5,6,7,12-tetrahidro-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]indol-9-ol

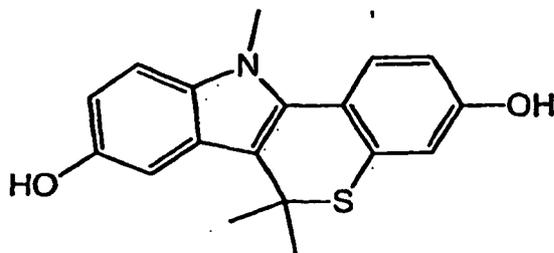


Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 58, usando 9-metoxi-12-metil-5,6,7,12-tetrahidro-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]indol (896 mg, 3,23 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,42-6,78 (m, 8H), 3,75 (s, 3H), 2,65 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 2,20 (m, J = 10,5 Hz, 2H).
MS (m/z): MH^+ , 264.

Ejemplo de Referencia 68

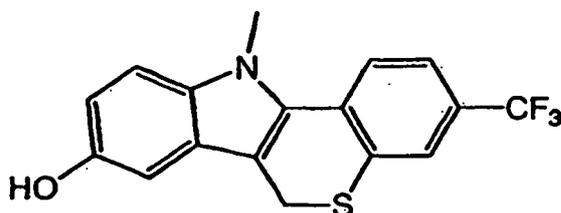
6,6,11-trimetil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-3,8-diol



- 10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 58, usando 3,8-dimetoxi-6,6,11-trimetil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (720 mg, 2,12 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,48-6,68 (m, 8H), 3,60 (s, 3H), 1,78 (s, 6H).
MS (m/z): MH^+ , 312, MH^- , 310.

Ejemplo de Referencia 69

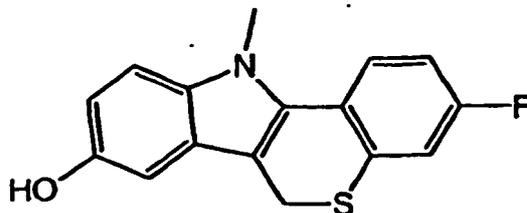
11-metil-3-trifluorometil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol



- 20 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 58, usando 8-metoxi-11-metil-3-trifluorometil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (349 mg) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,75-6,85 (m, 6H), 5,80 (a, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,85 (s, 3H)
MS (m/z): MH^+ (334)

Ejemplo de Referencia 70

3-fluoro-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol



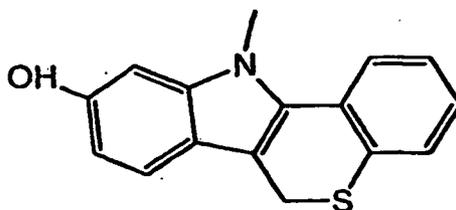
5 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 58, usando 3-fluoro-8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluór como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,55-6,82 (m, 6H), 5,20 (a, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,82 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ (285)

Ejemplo de Referencia 71

11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-9-ol



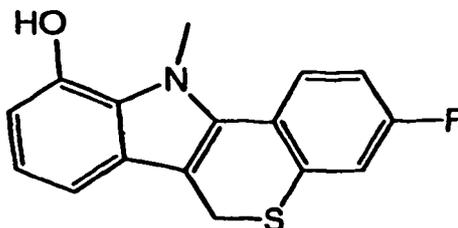
10 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 58, usando 9-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (280 mg, 1 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,62-6,70 (m, 7H), 4,08 (s, 2H), 3,85 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ (266)

15 Ejemplo de Referencia 72

3-fluoro-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-10-ol



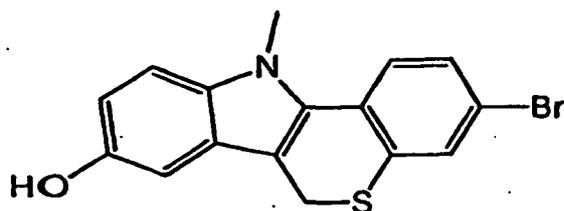
20 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 58, usando 3-fluoro-10-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluór (290 mg) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,55-6,55 (m, 6H), 6,20 (a, 1 H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ (286).

Ejemplo de Referencia 73

3-bromo-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol



Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 58, usando 3-Bromo-8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluór (359 mg), se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

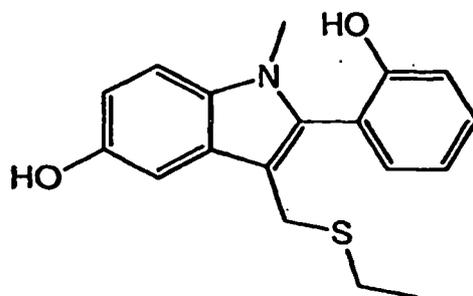
RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,52-6,85 (m, 6H), 4,10 (s, 2H), 3,85 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ (346)

5

Ejemplo de Referencia 74

3-etilsulfanilmetil-2-(2-hidroxi-fenil)-1-metil-1H-indol-5-ol



Una mezcla de 9-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluór (95 mg, 0,358 mmol), EtSH (1,434 mmol, 4,0 equiv.) y AlCl_3 (1,792 mmol, 5,0 equiv.) en CH_2Cl_2 se agitó a 25 °C durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas se secaron y se concentraron, produciendo un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (m/z): MNa^+ (336), MH^+ (312)

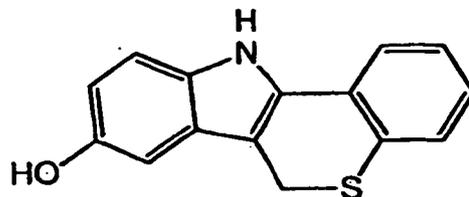
RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,32-6,78 (m, 7H), 3,75 (d, 1 H, $J = 13,1$ Hz), 3,65 (d, 1 H, $J = 13,1$ Hz), 3,40 (s, 3H), 2,38 (c, 2H, $J = 6,5$ Hz), 1,04 (t, 3H, $J = 6,5$ Hz)

10

15

Ejemplo de Referencia 75

6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol



Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 58, usando 8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (1,76 g, 6,59 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,21 (s a, 1H), 7,32-6,78 (m, 8H), 4,12 (s, 2H).

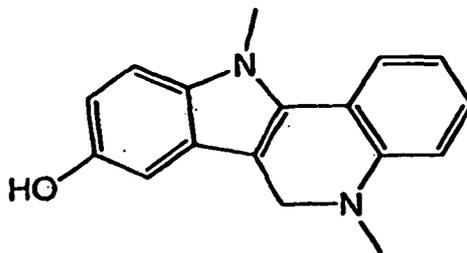
MS (m/z): MH^+ , 254.

20

Ejemplo de Referencia 76

5,11-dimetil-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolin-8-ol

25

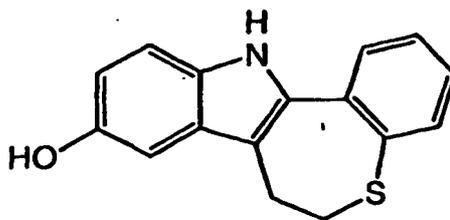


Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 58, usando 8-metoxi-5,11-dimetil-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolina (410 mg) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,91-6,68 (m, 7H), 3,13 (s, 2H), 2,95 (s, 3H)

Ejemplo de Referencia 77

6,7-Dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azulen-9-ol

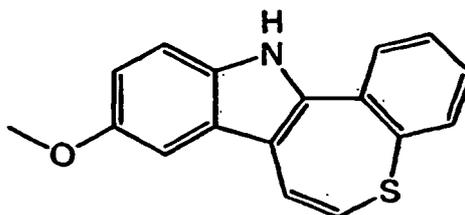


10 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 58, usando 9-metoxi-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azuleno (520 mg) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (m/z): MNa^+ (290), MH^- (266)

Ejemplo de Referencia 78

9-metoxi-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azuleno



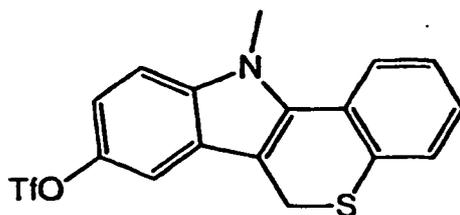
15 Se trató 9-metoxi-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azuleno (57 mg, 0,203 mmol) en DMF (2 ml) con KO_2 (58 mg, 0,811 mmol) y 18-corona-6 (54 mg, 0,203) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua para interrumpir la reacción. Después, la mezcla se repartió entre EtOAc y NH_4Cl saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica de cada extracción se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un aceite de color pardo.

20 Después, el material en bruto (el aceite) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 1:1 de hexanos:EtOAc como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (CDCl_3) 8,05 (s a, 1 H), 8 8,02-6,88 (m, 9H), 3,92 (s, 3H) MS (m/z): MH^+ , 280.

Ejemplo de Referencia 79

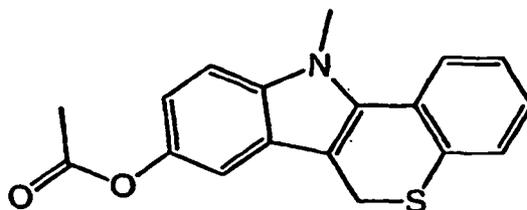
25 Ácido trifluoro-metanosulfónico, 11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-8-il éster



5 Una mezcla de 11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol (780 mg, 2,90 mmol), Tf₂O (900 mg, 3,19 mmol, 1,1 equiv.) y Et₃N (0,506 ml, 4,35 mmol, 1,5 equiv.) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se concentró y se purificó por una columna sobre gel de sílice (Hexano:EtOAc = 4:1), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,64-7,08 (m, 7H), 4,02 (s, 2H), 3,95 (s, 3H)

Ejemplo de Referencia 80

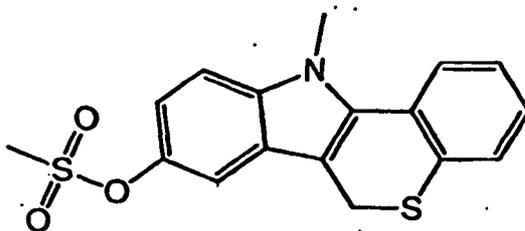
11-metil-6,11-dihidro-5-tia-aza-benzo[a]fluoren-8-il éster del ácido acético



10 Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (11 mg, 0,14 mmol, 1,1 equiv.) a una mezcla de 8-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol (35 mg, 0,13 mmol) y Et₃N (28 ml, 0,2 mmol, 1,5 equiv.) en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se calentó a 25 °C. Después del calentamiento, la mezcla de reacción se inactivó mediante una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó (columna de gel de sílice, 3:1 de Hexano:EtOAc), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
15 MS (m/z): MNa⁺ (346)
RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,59-6,95 (m, 7H), 4,03 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)

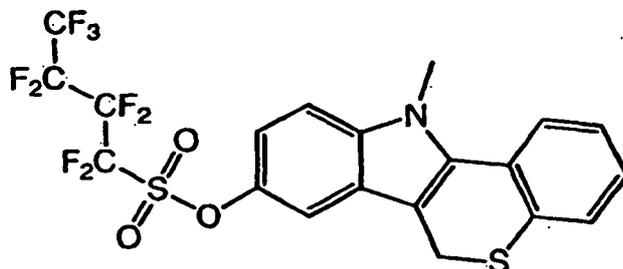
Ejemplo de Referencia 81

11-Metil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabeno[a]fluoren-8-il éster del ácido metanosulfónico

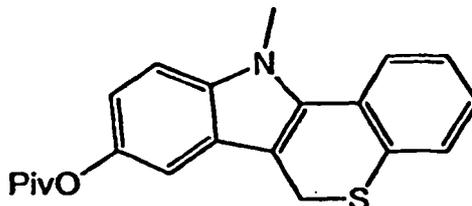


25 Una mezcla de 8-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol (35 mg, 0,131 mmol), CH₃SO₂Cl (15 μl, 0,197 mmol, 1,5 equiv.), piridina (20 mg, 0,262 mmol, 2,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (1 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,66-7,14 (m, 6H), 4,05 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,12 (s, 3H)

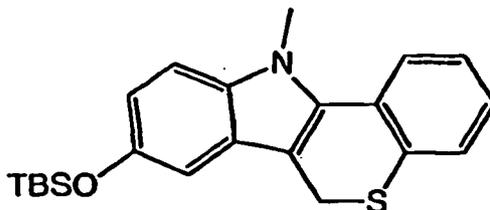
Ejemplo de Referencia 82

11-Metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-il éster del ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butano-1-sulfónico

- 5 A una solución de 8-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol (180 mg, 0,711 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió gota a gota Et₃N (129 μ l, 0,924 mmol) seguido de CF₃(CF₂)₃SO₂F (153 μ l, 0,853 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 25 °C durante 2 horas. Después, a la mezcla se le añadieron CH₂Cl₂, agua y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 12%/Hexano) se usó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,61-7,14 (m, 7H), 4,05 (s, 2H), 3,98 (s, 3H)

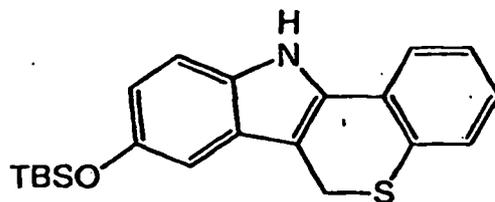
Ejemplo de Referencia 83**11-Metil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenz[a]fluoren-8-il éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico**

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 80, usando 11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol (105 mg, 0,393 mmol) y PivCl (71 mg, 0:59 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- MS (m/z): MH⁺ (352)
- RMN ¹H (CDOD₃) δ 7,65-6,91 (m, 7H), 4,05 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,40 (s, 9H)

Ejemplo de Referencia 84**8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenz[a]fluoreno**

- 25 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 80, usando 11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol (1,15 g, 3,123 mmol) y TBSCl (562 mg, 3,75 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- MS (m/z): MH⁺ (382)
- RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,50-6,78 (m, 7H), 3,92 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,18 (s, 6H)

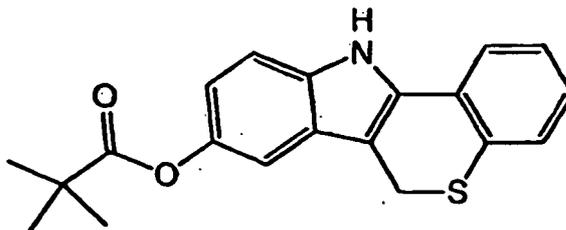
Ejemplo de Referencia 85

8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoreno

[0311] Se trató 6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol (820 mg, 3,24 mmol) en DMF (10 ml) con imidazol (331 mg, 4,862 mmol) seguido de TBSCl (733 mg, 4,862 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un aceite de color pardo. Después, el material en bruto (el aceite) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 4:1 de hexanos:EtOAc como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,58 (s a, 1H), 7,35-6,75 (m, 7H), 4,18 (s, 2H), 1,09 (s, 9H), 0,23 (s, 6H).

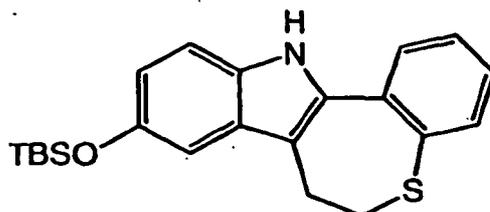
MS (m/z): MH⁺, 368.

Ejemplo de Referencia 86**6,11-Dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-il-éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico**

[0313] Se trató 6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol (1,01 g, 3,99 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) con piridina (0,387 ml, 4,788 mmol) seguido de PivCl (0,541 ml, 4,389 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre CH₂Cl₂ y NH₄Cl saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. La fase orgánica de cada extracción se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un aceite de color pardo. Después, el material en bruto (el aceite) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 4:1 de hexanos:EtOAc como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de una espuma pálida.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,45 (s a, 1H), 7,35-6,72 m, 7H), 4,10 (s, 2H), 1,35 (s, 9H).

MS (m/z): MH⁺, 338.

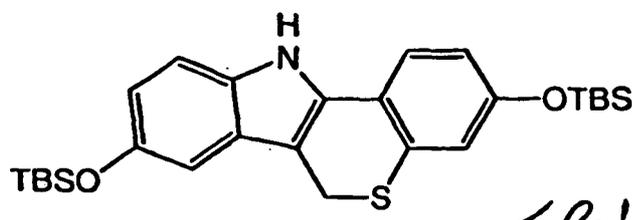
Ejemplo de Referencia 87**9-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-azadibenzo[a,e]azuleno**

[0315] Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 80, usando 6,7-dihidro-12H-5-tia-12-azadibenzo[a,e]azulen-9-ol (350 mg, 1,31 mmol) y TBSCl (225 mg, 1,50 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): MH⁺ (382)

Ejemplo de Referencia 88

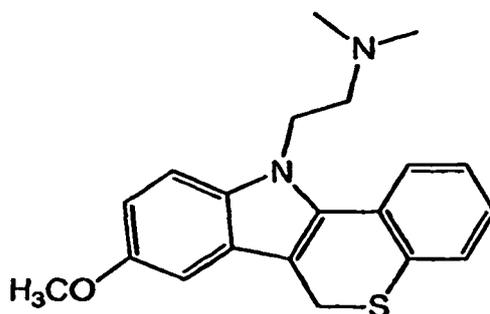
3,8-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoreno



- 5 **[0317]** Se trató 6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-3,8-diol (298 mg, 1,11 mmol) en DMF (5 ml) con imidazol (188 mg, 2,77 mmol) seguido de TBSCl (417 mg, 2,77 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un aceite de color pardo. Después, el material en bruto (el aceite) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos:EtOAc como eluyente),
10 produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ 8 7,85 (s a, 1 H), 7,08-6,35, (m, 6H), 3,98, (s, 2H) 0,85 (s, 9H), 0,81 (s, 9H), 0,08 (s, 6H), 0,06 (s, 6H).
MS (m/z): MNa⁺, 520, MH⁻, 496.

Ejemplo de Referencia 89

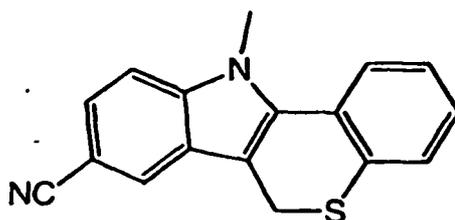
- 15 **[2-(8-metoxi-6H-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-11-il)-etil]-dimetilamina**



- 20 **[0319]** El compuesto del título se preparó a partir de 8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (1,50 g, 5,62 mmol) y ClCH₂CH₂N(Me)₂ (620 mg, 5,80 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 19, en el que el procedimiento se modificó ligeramente, mediante la adición de una cantidad catalítica de KI de ~50 mg. De esta manera, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,63-6,88 (m, 7H), 4,36 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,01 (s, 2H), 3 83 (s, 3H), 2,72 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,31 (s, 6H)
MS (m/z): MH⁺ (339)

Ejemplo de Referencia 90

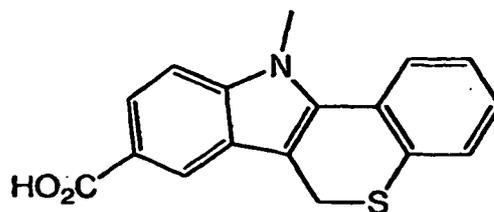
- 25 **11-metil-6,11-dihidro-5-tia-aza-benzo[a]fluoreno-8-carbonitrilo**



- 5 **[0321]** Una mezcla de 8-bromo-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoreno (270 mg), como se preparó en el Ejemplo 57, y CuCN (270 mg) en DMF (25 ml) se calentó a reflujo durante una noche a 170 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y después se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas se secaron y se concentraron, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía (Hexano:acetato de etilo = 5:1), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,90 (s, 1 H), 7,65-7,25 (m, 6H), 4,08 (s, 2H), 3,98 (t, 3H)
MS (m/z): MH⁺ (277)

Ejemplo de Referencia 91

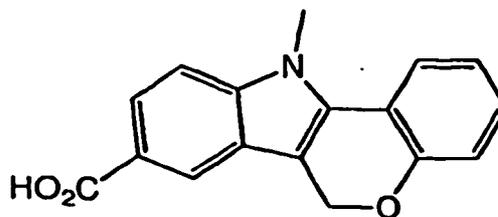
- 10 **Ácido 11-metil-6,11-dihidro-5-tia-aza-benzofluoreno-8-carboxílico**



- 15 Se trató 6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzofluoreno-3,8-diol (1 mmol, 330 mg), como se preparó en el Ejemplo 31, en THF (15 ml) con n-BuLi (2,0 M, 0,6 ml, 1,2 mmol) a -78 °C durante 30 minutos. Después, a la mezcla de reacción se le añadió hielo seco (1 equiv.) a -78 °C. Después de calentar lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante cloruro de amonio saturado, se extrajo con acetato de etilo y se purificó por cromatografía (Hexano:acetato de etilo = 1:1), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,50 (s, 1 H), 8,05-7,20 (m, 7H), 4,15 (s, 2H), 4,00 (s, 3H)
MS (m/z): MH⁺ (296)

- 20 **Ejemplo de Referencia 92**

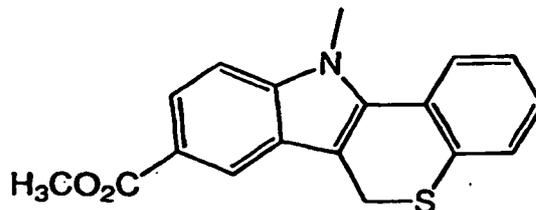
Ácido 11-metil-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzofluoreno-8-carboxílico



- 25 Se añadió gota a gota n-BuLi en 8-bromo-11-metil-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzofluoreno (420 mg, 1,338 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C. Después de 30 minutos más, la mezcla de reacción se transfirió en hielo seco (-10 g). Después, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre EtOAc y una solución 1 N de NaOH. Después, la fase acuosa se acidificó a un pH de aproximadamente 2 usando HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica de cada extracción se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un aceite transparente. Después, el aceite se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 1:1 de hexanos:EtOAc como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,55-6,68 (m, 7H), 5,30 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).
MS (m/z): MH⁺, 280.

Ejemplo de Referencia 93

Éster metílico del ácido 11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzofluoreno-8-carboxílico



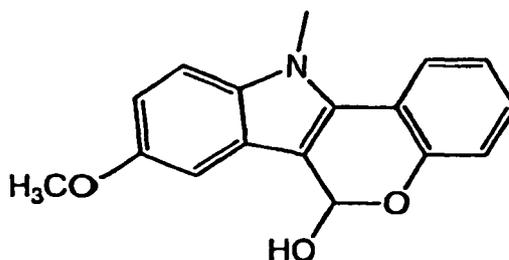
5 Se trató 6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-3,8-diol (1 mmol, 330 mg), como se preparó en el Ejemplo 31, en THF (15 ml) con n-BuLi (2,0 M, 0,6 ml, 1,2 mmol) a -78 °C durante 30 minutos y después a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (1 equivalente) a -78 °C. Después de calentar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante cloruro de amonio saturado, se extrajo con acetato de etilo y se purificó por cromatografía (Hexano:acetato de etilo = 5:1), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 7,95-7,15 (m, 7H), 4,11 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,00 (s, 3H)

MS (m/z): MH⁺ (309)

10 Ejemplo de Referencia 94

8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-oxa-4,11-diaza-benzo[a]fluoren-6-ol



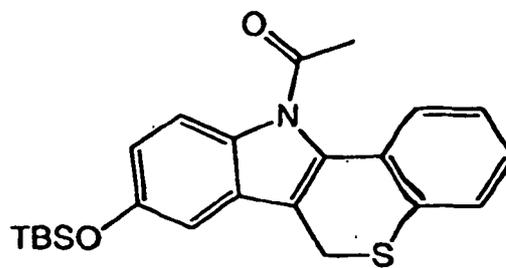
15 A una mezcla de 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-oxa-4,11-diazabenzofluoreno (500 mg, 1,887 mmol) en CH₃CN (15 ml) se le añadió AlCl₃ (378 mg, 1,5 equiv.). Después de 60 horas a 25 °C, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron y se concentraron, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (m/z): MH⁺ (282), MNa⁺ (304), MH⁻ (280)

RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,58 (s, 1H), 7,81-6,94 (m, 7H), 5,96 (s a, 1 H), 3,87 (s, 3H), 3,62 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 95

20 1-[8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-6H-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-11-il]-etanona



25 Se trató 8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoreno (170 mg, 0,462 mmol) en DMF (2 ml) con NaH (60%, 37 mg, 0,925 mmol) a 0 °C. A la reacción se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (52 mg, 0,693 mmol) 30 minutos más tarde. Después, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. La fase orgánica de cada extracción se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un aceite de color pardo. Después, el aceite se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 5:1 de hexanos:EtOAc como eluyente),

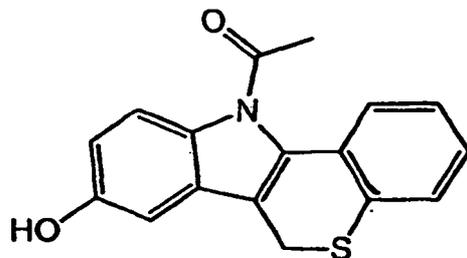
produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pálido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,88-6,62 (m, 7H), 3,70 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

MS (m/z): MH^+ , 410, MNa^+ , 432.

Ejemplo de Referencia 96

5 1-(8-hidroxi-6H-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-11-il)etanona



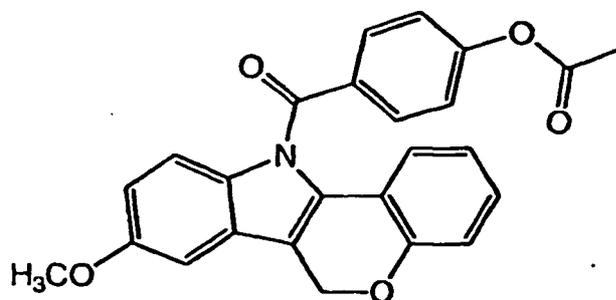
10 A 1-[8(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-6H-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-11-il]-etanona (136 mg, 0,332 mmol) en THF (5 ml) se le añadió TBAF (332 μl , 1,0 N en THF, 0,332 mmol, 1,0 equiv.). Después de 1 hora a 25 $^\circ\text{C}$, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y CH_2Cl_2 , la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas se secaron y se concentraron, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

MS (m/z): MH^+ (296), MH^- (294)

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,31 (s, 1H), 7,42-6,96 (m, 7H), 4,14 (s, 2H), 2,34 (s, 3H)

Ejemplo de Referencia 97

15 4-(8-Metoxi-6H-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno-11-carbonil)fenil éster del ácido acético



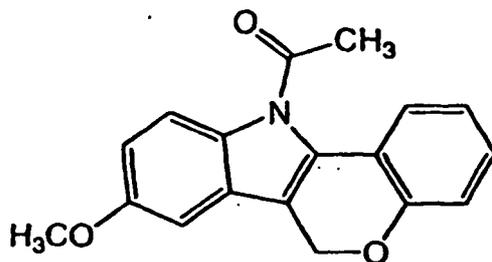
20 Una solución de ácido 4-acetoxi-benzoico (108 mg, 0,598 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se trató con $(\text{COCl})_2$ (0,07 ml, 0,796 mmol) y 1 gota, una cantidad catalítica, de DMF a 0 $^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. El CH_2Cl_2 se retiró y se secó al vacío. El cloruro de acilo 4-acetoxi-benzoico en THF (2 ml) se trató con el indolo-8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (100 mg, 0,398 mmol) seguido de Et_3N (0,796 mmol, 0,11 ml) a 0 $^\circ\text{C}$. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 horas. El THF se retiró al vacío. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas de las dos extracciones se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron, produciendo un aceite de color pardo. Después, el material en bruto (el aceite) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 4:1 de hexanos:EtOAc como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pálido.

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,02-6,75 (m, 11H), 5,52 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

MS (m/z): MH^+ , 414.

Ejemplo de Referencia 98

30 1-(8-metoxi-6H-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoren-11-il)etanona

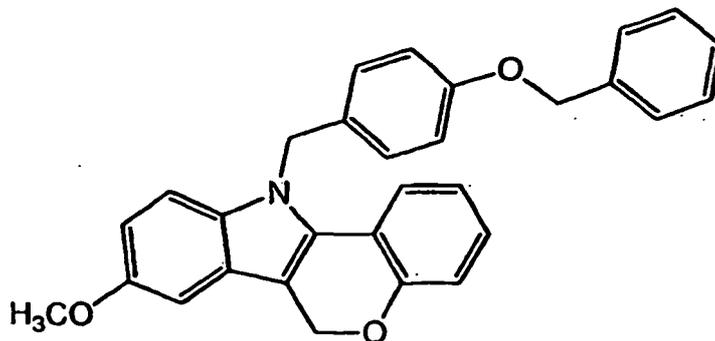


Se trató cloruro de acetilo (0,064 ml, 0,896 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) con 8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (150 mg, 0,598 mmol) seguido de Et_3N (0,896 mmol, 0,125 ml) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Después, las fases orgánicas de las dos extracciones se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron, produciendo un aceite de color pardo. Después, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos:EtOAc como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pálido.

5
10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,98-6,80 (m, 7H), 5,25 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,58 (s, 2H).
MS (m/z): MH^+ , 294.

Ejemplo de Referencia 99

11-(4-benciloxi-bencil)-8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-azabenzofluoreno

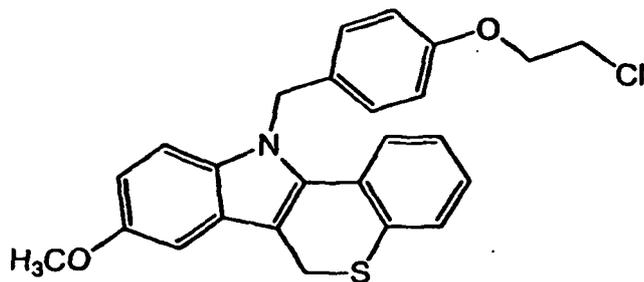


15 A una mezcla de 8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (100 mg, 0,398 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió NaH (60%, 24 mg, 0,598 mmol) a 0 °C. Después de 10 minutos, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota cloruro de bencilo (139 mg, 0,598 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NH_4Cl saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas de las dos extracciones se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron, produciendo un aceite de color pardo. Después, el aceite se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 4:1 de hexanos:EtOAc como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pálido.

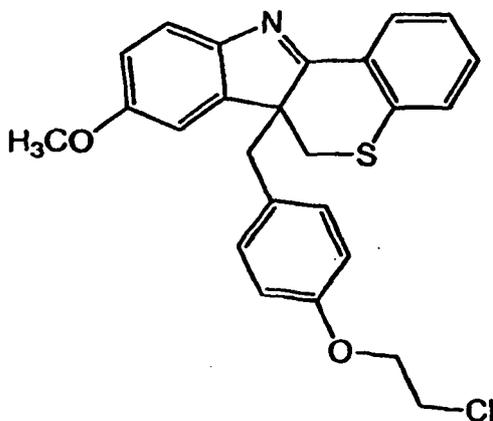
20 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,40-6,78 (m, 16H), 5,08 (s, 4H), 5,02 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).
MS (m/z): MH^+ , 448, MNa^+ , 470.

25 Ejemplo de Referencia 100

11-[4-(2-cloro-etoxi)-bencil]-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoreno y 6a-[4-(2-cloro-etoxi)-bencil]-8-metoxi-6,6a-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoreno



y



5 Se añadió NaH (60%, 86 mg, 2,14 mmol) en 8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]flúor (520 mg, 1,95 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C. Después de 10 minutos, a la reacción se le añadió gota a gota cloruro de bencilo (487 mg, 1,95 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NH₄Cl saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas de las dos extracciones se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron, produciendo un aceite de color pardo. Después, el material en bruto

10 (el aceite) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 4:1 de hexanos:EtOAc como eluyente), produciendo ambos productos en forma de sólidos de color amarillo.

11-[4-(2-cloro-etoxi)-bencil]-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzos[e]fluoren-6-ylmethane:

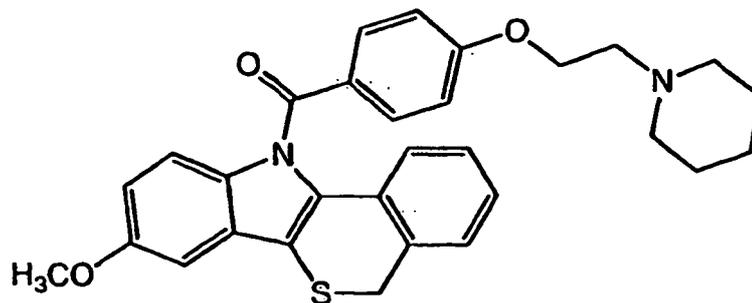
15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,50-6,82 (m, 11 H), 5,41 (s, 2H), 4,23 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (t, J = 10,5 Hz, 2H).
MS (m/z): MH⁺, 436.

6a-[4-(2-cloro-etoxi)-bencil]-8-metoxi-6,6a-dihidro-5-tia-11-azabenzos[e]fluoren-8-ylmethane:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,06-6,45 (m, 11H), 4,15 (c a, J = 8,5 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,32 (c a, J = 12,5 Hz, 1H), 3,28 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,90 (c a, J = 12,5 Hz, 1H).
MS (m/z): MH⁺, 436.

20 **Ejemplo de Referencia 101**

(8-metoxi-5H-6-tia-11-aza-benzo[s]fluoren-11-il)-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

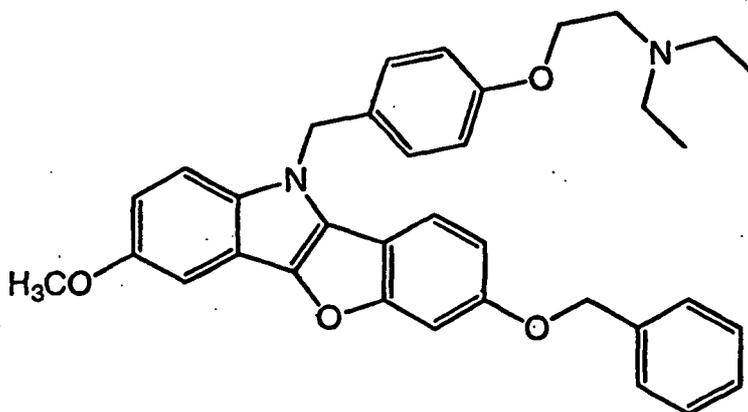


Se disolvió ácido 4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoico (231 mg, 0,808 mmol) en THF (2 ml). A la reacción se le añadió SOCl₂ (0,08 ml, 1,01 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C hasta que se volvió transparente. Después, se eliminó el THF y el cloruro de acilo se secó al vacío. El 8-metoxi-5,11-dihidro-6-tia-11-aza-benzo[a]flúor (180 mg, 0,673 mmol) en DMF (5 ml) se trató con una porción de NaH (60%, 0,076 mg, 1,884 mmol) a 0 °C. Después de la adición de NaH, la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos más. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de acilo 4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoico en DMF (2 ml). Después, la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. Se añadieron agua y CH₂Cl₂ y la fase acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. La fase orgánica de cada extracción se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un aceite de color pardo. Después, el aceite se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 6:1 de CH₂Cl₂:MeOH como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,05-6,78 (m, 11 H), 4,20 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,90 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 2,60 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 1,50 (m, 2H).
MS (m/z): MH⁺, 499.

Ejemplo 102

{2-[4-(7-benciloxi-3-metoxi-benzo[4,5]furo[3,2-b]indol-10-ilmetil)fenoxi]etil}-dietil-amina

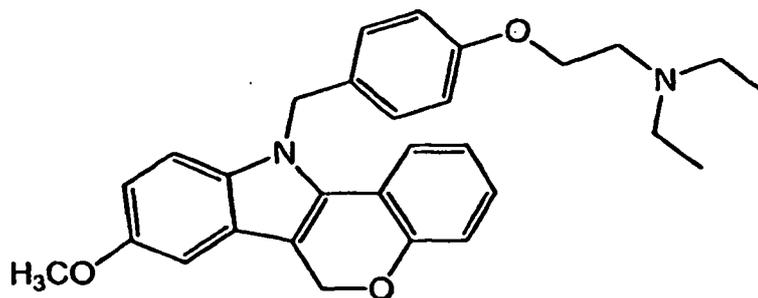


A una mezcla de 7-benciloxi-3-metoxi-10H-benzo[4,5]furo[3,2-b]indol (102 mg, 0,297 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (37 mg, 60% en aceite mineral, 3,0 equiv.) seguido de sal clorhidrato de [2-(4-clorometil-fenoxi)etil]-dietil-amina (99 mg, 0,356 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se calentó a 25 °C y se inactivó por NH₄Cl (sólido). Después, a la mezcla se le añadieron EtOAc y agua. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un material en bruto. El material en bruto se purificó por gel de sílice (5:1 de EtOAc a CH₂Cl₂:MeOH), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (m/z): MH⁺ (549)

Ejemplo de Referencia 103

Dietil-{2-[4-(8-metoxi-6H-5-oxa-benzo[a]fluoren-11-ilmetil)-fenoxi]etil}-amina

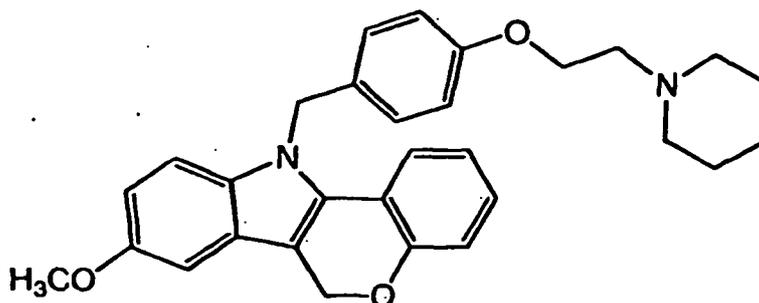


Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 102, usando 8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (406 mg, 1,62 mmol) y sal clorhidrato de [2-(4-clorometil-fenoxi)-etil]-dietil-amina como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

- 5 MS (m/z): MH^+ (457)
 RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,28-6,80 (m, 7H), 5,48 (d, 2H, $J = 1,5$ Hz), 3,97 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,85 (c, 2H, $J = 6,5$ Hz), 2,65 (m, 4H), 1,07 (m, 6H)

Ejemplo de Referencia 104

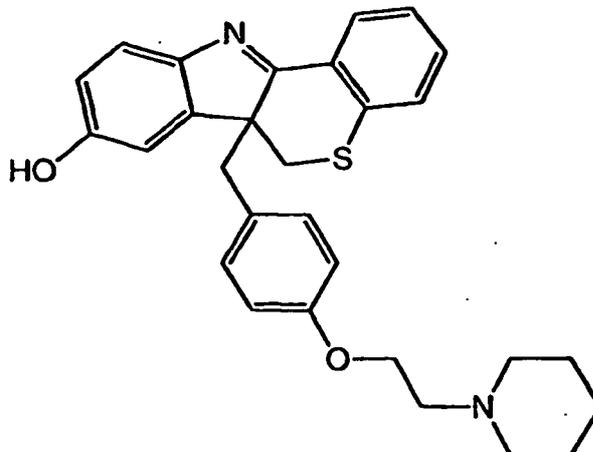
8-Metoxi-11-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno



- 10 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 102, usando 8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (150 mg, 0,562 mmol) y sal clorhidrato de [2-(4-clorometil-fenoxi)-etil]-ciclohexanil-amina como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.
 MS (m/z): MH^+ (468)

15 Ejemplo de Referencia 105

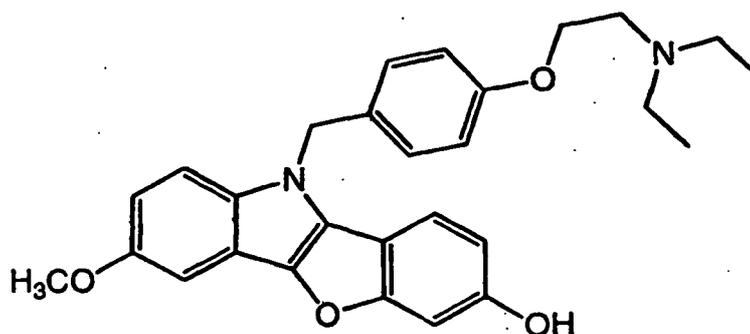
6a-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,6a-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-8-ol



- Se trató 8-metoxi-11-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (93 mg, 0,192 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) con EtSH (0,06 ml, 0,768 mmol) seguido de AlCl_3 (128 mg, 0,959 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, la reacción se enfrió a 0°C y se añadió NaHCO_3 saturado para interrumpir la mezcla de reacción. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un aceite de color pardo. Después, el material en bruto (el aceite) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 4:1 de CH_2Cl_2 :MeOH como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,90-6,52 (m, 12H), 3,98 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,35 (c a, $J = 11,5$ Hz, 2H), 3,10 (c a, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,75 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,65 (m, 4H), 1,60 (m, 4H), 1,45 (m, 2H).
- 10 MS (m/z): MH^+ , 471.

Ejemplo 106

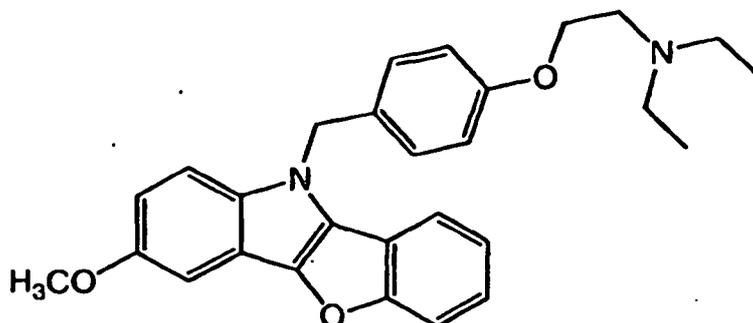
10-[4-(2-dietilamino-etoxi)-bencil]-3-metoxi-10H-benzo[4,5]furo[3,2-b]indol-7-ol



- 15 Una mezcla de {2-[4-(7-benciloxi-3-metoxi-benzo[4,5]furo[3,2-]indol-10-ilmetil)-fenoxi]-etil}-dietil-amina (102 mg, 0,186 mmol) y Pd al 10%/C (-100 mg) en EtOH (10 ml) se agitó en una atmósfera de globo de H_2 a 25°C durante una noche. La solución se filtró, se concentró y se purificó, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.
- MS (m/z): MH^+ (459)
- 20 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,18-6,54 (m, 10 H), 5,22 (s, 2H), 4,01 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,79 (s, 3H), 2,94 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,75 (c, 4H, $J = 6,4$ Hz), 1,05 (t, 6H, $J = 6,6$ Hz)

Ejemplo 107

dietil-{2-[4-(3-metoxi-benzo[4,5]furo[3,2-b]indol-10-ilmetil)fenoxi]-etil}-amina

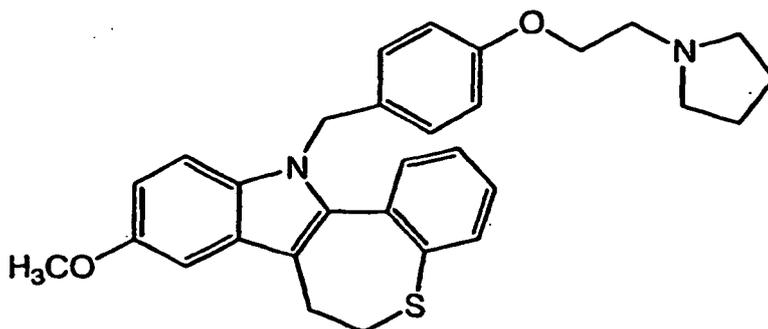


Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 102, usando 3-metoxi-10H-benzo[4,5]furo[3,2-b]indol (405 mg, 1,517 mmol) y sal clorhidrato de [2-(4-clorometilfenoxi)-etil]-dielil-amina como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,54-6,78 (m, 11 H), 5,40 (s, 2H), 4,04 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,87 (s, 3H), 2,85 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,62 (c, 4H, J = 6,6 Hz), 1,05 (t, 6H, J = 6,6 Hz)

Ejemplo de Referencia 108

9-metoxi-12-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azuleno



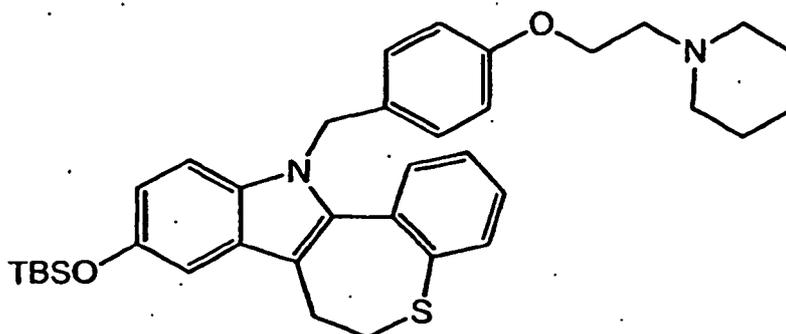
- 10 Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 102, usando 9-metoxi-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azuleno (562 mg) y sal clorhidrato de [2-(4-clorometil-fenoxi)-etil]-ciclopentil-amina como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (m/z): MH⁺ (485)

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,12-6,63 (m, 11H), 5,02 (s, 2H), 4,15 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,48 (s, 3H), 3,38 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,23 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,83 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,68 (s ancho, 4H), 1,67 (m, 4H)

Ejemplo de Referencia 109

9-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-12-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azuleno

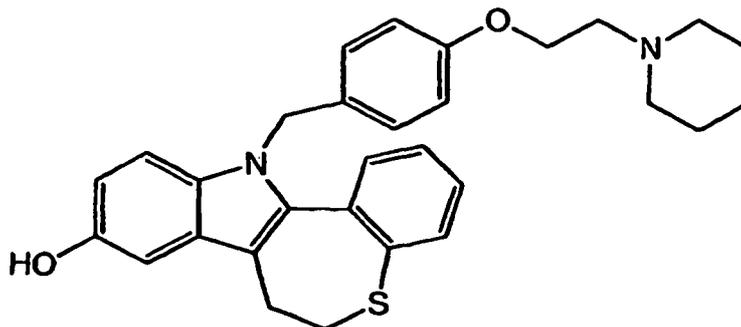


Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 102, usando 9-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azuleno (190 mg, 0,5 mmol) y sal clorhidrato de [2-(4-clorometil-fenoxi)-etil]-ciclohexanil-amina como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 MS (m/z): MH^+ (586)

Ejemplo de Referencia 110

12-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-azadibenzo[a,e]azulen-9-ol



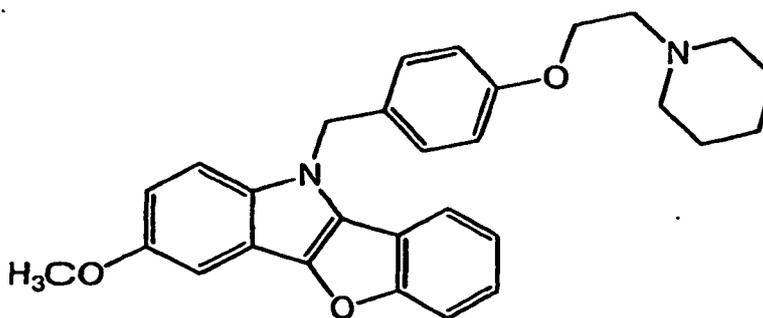
10 Se agitó 9-(terc-butil-dimetil-silanilo)-12-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-azadibenzo[a,e]azuleno (130 mg, 0,222 mmol) en 5 ml de TBAF 1,0 N en una solución de THF se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se trató por extracción tres veces con CH_2Cl_2 del agua. La fase orgánica combinada se secó, se concentró y se purificó por columna usando 4:1 de CH_2Cl_2 y una solución de metanol, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (m/z): MH^+ (485), MH^- (483)

15 RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,12-8,18 (s, 1H), 7,58-6,61 (m, 11H), 4,40 (s, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,34 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,13 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,53 (s a, 4H), 1,58 (s a, 4H), 1,39 (m a, 2H)

Ejemplo 111

3-metoxi-10-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-10H-benzo[4,5]furo[3,2-b]indol



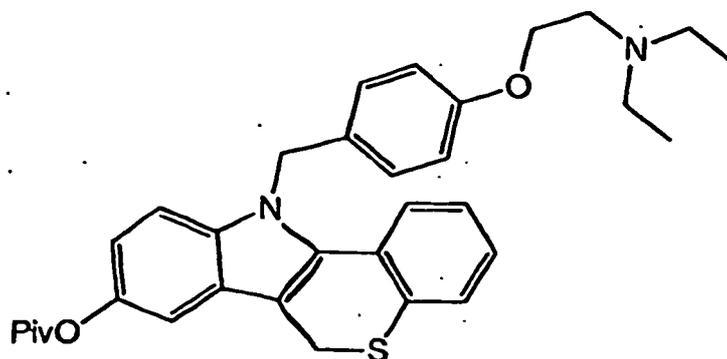
20 Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 102, usando 8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (420 mg, 1,573 mmol) y 1-[2-(4-clorometil-fenoxi)-etil]-piperidina (1,2 equiv.) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (m/z): MH^+ (485)

25 RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,52-6,76 (m, 11H), 5,38 (s, 2H), 4,13 (c, 2H, J = 6,6, Hz), 3,84 (s, 3H), 2,78 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,55 (m, 4H), 1,64 (m, 4H), 1,35 (m, 2H)

Ejemplo de Referencia 112

11-[4-(2-dietilamino-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-il éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico



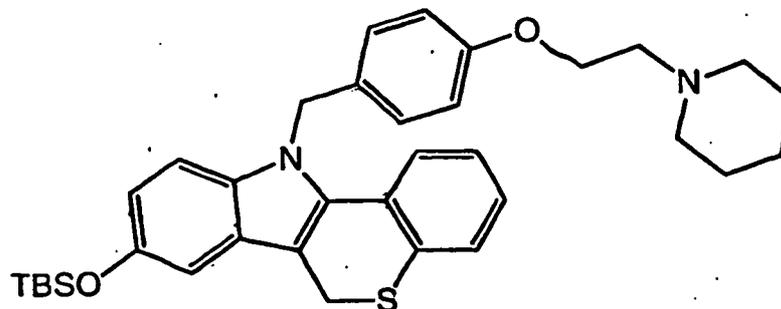
Se añadieron PivCl (15 μ l, 0,120 mmol, 1,1 equiv.) y piridina (11 μ l, 0,131 mmol, 1,2 equiv.) junto con unas gotas de DMF a una mezcla de 11-[4-2(dietilamino-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol (50 mg, 0,109 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml). La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y CH_2Cl_2 , la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas se secaron y se concentraron, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (m/z): MH^+ (543), MH^- (541)

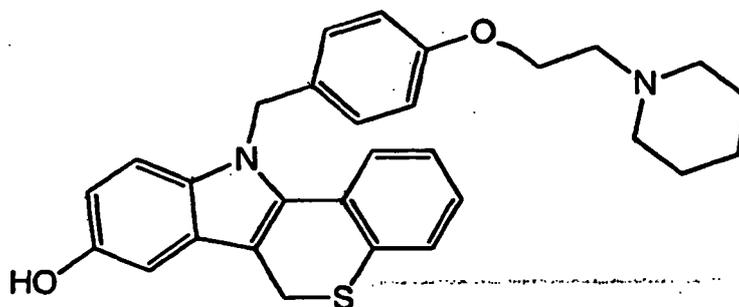
RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,44-6,74 (m, 11H), 5,41 (2H), 4,01 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 3,29 (s, 2H), 2,86 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 2,62 (c, 4H, $J = 6,5$ Hz), 1,38 (s, 9H), 1,05 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H)

Ejemplo de Referencia 113

8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-11-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluor y 11-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-azabeno[a]fluoren-8-ol



15 y



Se añadió NaH (60%, 144 mg, 1,317 mmol) en 8-(terc-butil-dimetilsilaniloxi)-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (440 mg, 1,197 mmol) en DMF (5 ml) a 0 $^\circ\text{C}$. Después de 10 minutos, a la reacción se le añadió gota a gota 1-[2-(4-clorometil-fenoxi)-etil]-piperidina (382 mg, 1,317 mmol) a 0 $^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NH_4Cl saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas de las dos extracciones se

20

combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron, produciendo un aceite de color pardo. Después, el material en bruto (el aceite) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 4:1 de primero EtOAc y después CH₂Cl₂:MeOH como eluyente), produciendo 8-(terc-butildimetilsilanilo)-11-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-8-ol en forma de una espuma de color pálido y 11-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzofluoren-8-ol en forma de un sólido de color amarillo.

8-(terc-butildimetilsilanilo)-11-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzofluoren-8-ol:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,28~6,52 (m, 11H), 5,16 (s, 2H), 3,88 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 2,31 (m, 4H), 1,41 (m, 4H), 1,22 (m, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

MS (m/z): MH⁺, 585, MNa⁺, 607.

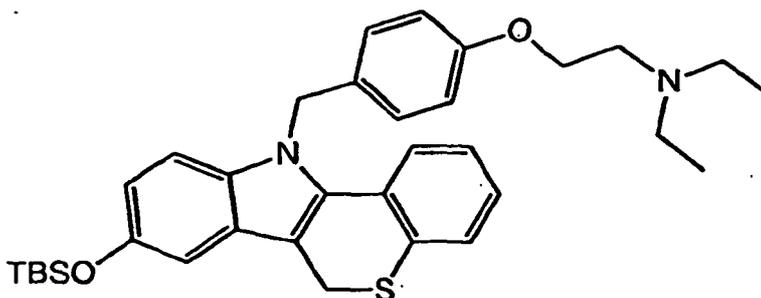
11-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-8-ol:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,42~6,72 (m, 12H), 5,32 (s, 2H), 4,15 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,85 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 2,60 (m, 4H), 1,65 (m, 4H), 1,44 (m, 2H).

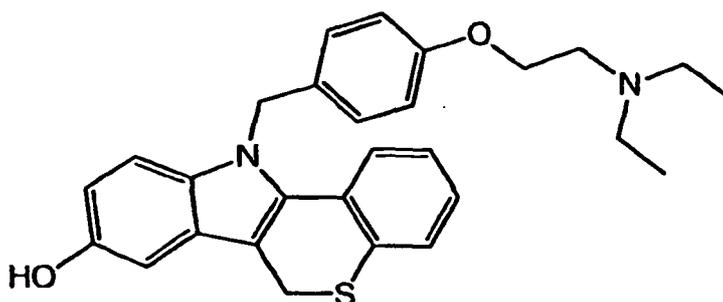
MS (m/z): MH⁺, 471.

Ejemplo de Referencia 114

(2-[4-[8-(terc-Butildimetilsilanilo)-6H-5-tia-11-aza-benzofluoren-11-ilmetil]-fenoxi]-etil)-dietil-amina y 11-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-8-ol



y



Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 113, usando 8-(terc-butildimetilsilanilo)-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzofluoren-8-ol (490 mg, 1,33 mmol) y sal clorhidrato de [2-(4-clorometil-fenoxi)-etil]-dietil-amina (370 mg, 1,33 mmol) como material de partida, se preparó (2-[4-[8-(terc-butildimetilsilanilo)-6H-5-tia-11-aza-benzofluoren-11-ilmetil]-fenoxi]-etil)-dietil-amina en forma de una espuma de color pálido, y se preparó 11-[4-(2-dietilamino-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzofluoren-8-ol en forma de un sólido de color amarillo.

(2-[4-[8-(terc-Butildimetilsilanilo)-6H-5-tia-11-aza-benzofluoren-11-ilmetil]-fenoxi]-etil)-dietil-amina:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,25-6,48 (m, 11H), 5,15 (s, 2H), 3,85 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,73 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

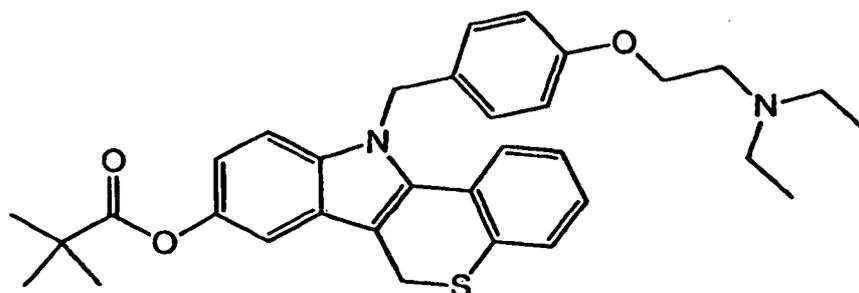
MS (m/z): MH⁺, 573.

11-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-8-ol:

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,45-6,68 (m, 12H), 5,30 (s, 2H), 4,10 (t, J = 10,5 Hz, 2H) 4,05 (s, 2H) 2,98 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 2,70 (m, J = 12,5 Hz, 4H), 1,12 (t, J = 12,5 Hz, 6H).
MS (m/z): MH^+ , 459.

Ejemplo de Referencia 115

5 **11-[4-(2-dietilamino-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-aza-benzo[a]fluoreno-8-il éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico**

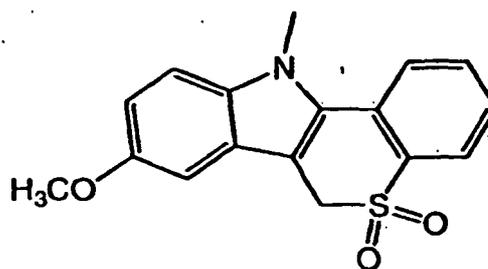


10 Se trató 11-[4-(2-dietilamino-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoreno-8-ol (50 mg, 0,109 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) con piridina (0,011 ml, 0,131 mmol) seguido de PivCl (0,015 ml, 0,120 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 y NH_4Cl saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . La fase orgánica de cada extracción se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un aceite de color pardo. Después, el material en bruto (el aceite) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 4:1 de CH_2Cl_2 :MeOH como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de una espuma pálida.

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,52-6,78 (m, 11 H), 5,25 (s, 2H), 4,15 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,85 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 2,60 (m, J = 12,5 Hz, 4H), 1,21 (s, 9H), 1,08 (t, J = 12,5 Hz, 6H).
MS (m/z): MH^+ , 544.

Ejemplo de Referencia 116

20 **5,5-dióxido de 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno**



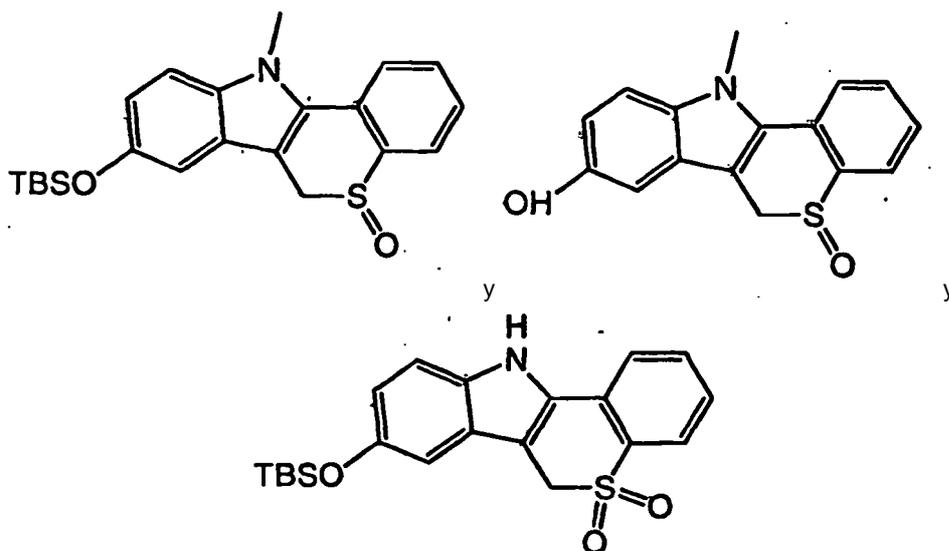
25 A una solución de 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoreno en MeOH (3 ml) y H_2O (5 ml) se le añadió OXONE (1,68 g, 2,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 25 °C. El disolvente se retiró al vacío y después el residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y CH_2Cl_2 , la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas se secaron y se concentraron, produciendo el producto en bruto. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): MNa^+ (336)

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,13-6,91 (m, 7H), 4,52 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,88 (s, 3H)

30 **Ejemplo de Referencia 117**

5-óxido de 8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoreno y 11-metil-5-oxo-6,11-dihidro-5H-5λ⁶-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-8-ol y 5,5-dióxido de 8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoreno



Una mezcla de 8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (490 mg, 1,286 mmol), como se preparó en el Ejemplo 45, y OXONE (791 mg, 1,286 mmol) en MeOH (2 ml), H₂O (2 ml) y THF (2 ml) se agitó a 25 °C. Después de que el disolvente se retirara al vacío, el residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y CH₂Cl₂, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas se secaron y se concentraron, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía, produciendo 5-óxido de 8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno en forma de un sólido de color blanco, 11-metil-5-oxo-6,11-dihidro-5H-5λ⁶-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol en forma de un sólido de color pálido, y 5,5-dióxido de 8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabeno[a]fluoreno en forma de un sólido de color blanco respectivamente.

5-óxido de 8-(terc-butildimetil-silaniloxi)-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabeno[a]fluoreno:

MS (m/z): MH⁺ (398), MNa⁺ (420)

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,79-7,88 (m, 7H), 4,34 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 4,21 (d, 1H, J = 13,1 Hz), 3,89 (s, 3H), 1,04 (s, 9H), 0,21 (s, 6H)

11-metil-5-oxo-6,11-dihidro-5H-5λ⁶-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol:

MS (m/z): MNa⁺ (306), MH⁺ (282)

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,04-6,85 (m, 7H), 4,57 (s, 2H), 4,03 (s, 3H).

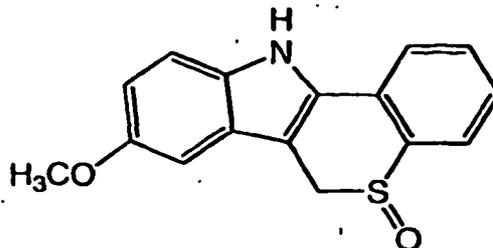
5,5-dióxido de 8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabeno[a]fluoreno:

MS (m/z): MH⁺ (414), MNa⁺ (436)

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,13-6,83 (m, 7H), 4,46 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,22 (s, 6H)

Ejemplo de Referencia 118

5-óxido de 8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno

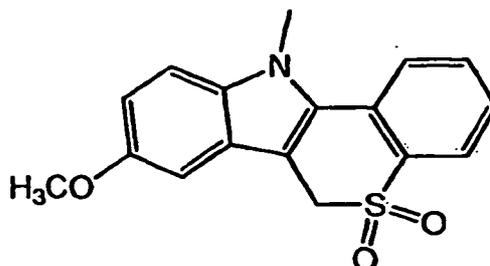


Se trató 8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (79 mg, 0,281 mmol) en DMF (5 ml) con KO-t-Bu (1,0 M en THF, 0,48 ml, 0,48 mmol) en una corriente de O₂ durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase de EtOAc se lavó con NH₄Cl saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄

anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un aceite de color pardo. Después, el material en bruto (el aceite) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 9:1 de CH₂Cl₂:MeOH como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,21 (s a, 1H), 7,85-6,88 (m, 7H), 4,25 (c a, J = 10,5 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H). MS (m/z): MH⁺, 284.

Ejemplo de Referencia 119

5,5-dióxido de 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno

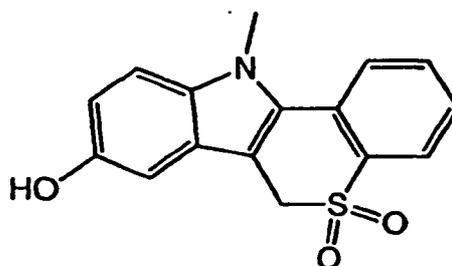


Se trató 8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (257 mg, 0,915 mmol) en MeOH (3 ml) y agua (3 ml) con OXONE (2,744 mmol, 1,68 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica de cada extracción se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un sólido de color pardo. Después, el material en bruto (el aceite) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 1:1 de hexanos:EtOAc como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,10-6,85 (m, 7H), 4,45 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (s, 3H). MS (m/z): MH⁺, 314.

Ejemplo de Referencia 120

11-metil-5,1-dioxo-6,11-dihidro-5H-5λ⁶-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol



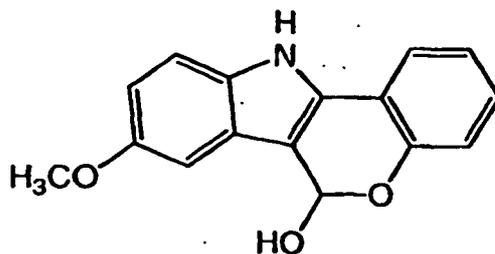
Una mezcla de 5,5-dióxido de 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabeno[a]fluoreno sulfona (32 mg, 0,102 mmol) y sal HCl de piridina (176 mg, 1,534mmol) se calentó a 180 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 30 minutos. El residuo se disolvió en EtOAc. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite para retirar los productos sólidos. El filtrado se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica de cada extracción se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un sólido de color pardo. Después, el material en bruto (el aceite) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 1:1 de hexanos:EtOAc como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (d-DMSO) δ 9,05 (s, 1 H), 8,00-6,82 (m, 7H), 4,82 (s, 2H), 4,05 (s, 3H).

MS (m/z): MH⁺, 298.

Ejemplo de Referencia 121

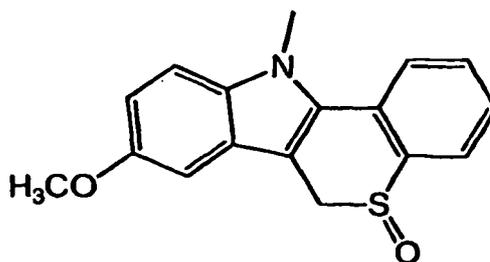
8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoren-6-ol



- 5 Se trató 8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (300 mg, 1,194 mmol) en DMF (5 ml) con KO-f-Bu (1,0 M en THF, 2,0 ml, 2,0 mmol) en una corriente de O₂ durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase de EtOAc se lavó con NH₄Cl saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un aceite de color pardo. Después, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 9:1 de hexanos:EtOAc como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,90 (s, 1H), 9,75 (s a, 1H), 7,82-6,85 (m, 7H), 3,82 (s, 3H).
 MS (m/z): MH⁺, 268.

10 **Ejemplo de Referencia 122**

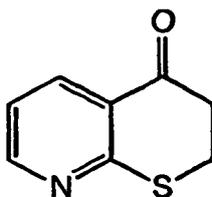
5-óxido de 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno



- 15 Una solución de 5-óxido de 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabeno[a]fluoreno (442 mg, 1,573mmol) en MeOH (3 ml) y agua (3 ml) se trató con OXONE (1,573 mmol, 967 mg) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica de las dos extracciones se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un sólido de color pardo. Después, el material en bruto (el aceite) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 1:1 de hexanos:EtOAc como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,98-6,98 (m, 7H), 4,32 (c a, J = 12,5 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).
 MS (m/z): MH⁺, 298, MNa⁺, 320.

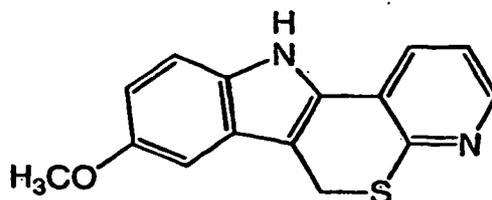
Ejemplo de Referencia 123

2,3-Dihidro-tiopirano[2,3-b]piridin-4-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento descrito en Da Settimo, Antonio; Marini, Anna Maria; Primofiore, Giampaolo; Da Settimo, Federico; Salerno, Silvia; La Motta, Concettina; Pardi, Gianluca; Ferrarini, Pier Luigi; Mori, Claudio Journal of Heterocyclic Chemistry 2000, 37, 379-382, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

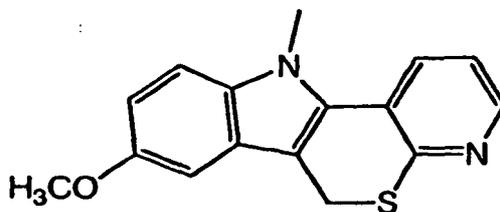
Ejemplo de Referencia 124

8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-4,11-diaza-benzo[a]fluoreno

Una mezcla de 2,3-dihidro-tiopirano[2,3-b]piridin-4-ona (2,24 g, 13,6 mmol) y sal HCl de 4-metoxi-fenilhidrazina (2,60 g, 14,9 mmol) en EtOH (10 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de una capa de Celite para retirar cualquier sólido de la mezcla. El disolvente se retiró al vacío. El residuo restante se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica de cada extracción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un aceite de color pardo. Después, el material en bruto (el aceite) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 1:1 de hexanos:EtOAc como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,05 (s a, 1H), 7,20-6,55 (m, 7H), 3,78 (s, 2H), 3,60 (s, 3H).

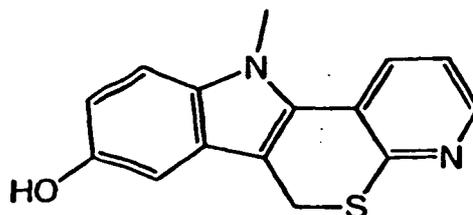
MS (m/z): MH⁺, 269.

Ejemplo de Referencia 125**8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-4,11-diaza-benzo[a]fluoreno**

Se añadió NaH (60%, 41 mg, 1,03 mmol) a 8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-4,11-diaza-benzo[a]fluoreno (250 mg, 0,933 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C. Después de 10 minutos, a la reacción se le añadió gota a gota MeI (0,064 ml, 0,93 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NH₄Cl saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica de cada extracción se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un aceite de color pardo. Después, el material en bruto (el aceite) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 1:1 de hexanos:EtOAc como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,25-6,95 (m, 6H), 4,21 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

MS (m/z): MH⁺, 283.

Ejemplo de Referencia 126**11-Metil-6,11-dihidro-5-tia-4,11-diaza-benzo[a]fluoren-8-ol**

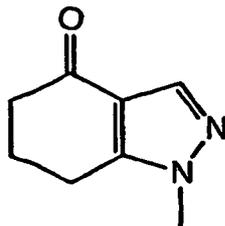
Una mezcla de 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-4,11-diazabeno[a]fluoreno (100 mg, 0,355 mmol) y sal HCl de piridina (410 mg, 3,55 mmol) se cerró herméticamente en un tubo y se calentó a 180 °C durante 2 horas. La mezcla

de reacción se enfrió y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase de EtOAc se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un aceite de color pardo. Después, el material en bruto (el aceite) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 1:1 de hexanos:EtOAc como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,28-6,80 (m, 7H), 4,18 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).
MS (m/z): MH⁺, 269.

Ejemplo de Referencia 127

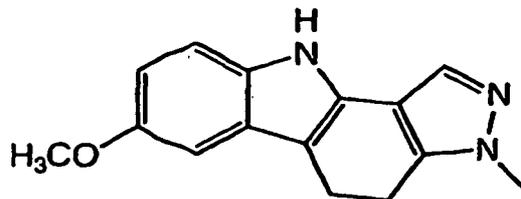
1-Metil-1,5,6,7-tetrahidro-indazol-4-ona



- 10 Siguiendo el procedimiento descrito en Schenone, Pietro; Mosti, Luisa; Menozzi, Giulia Journal of Heterocyclic Chemistry 1982,19, 1355-61, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de Referencia 128

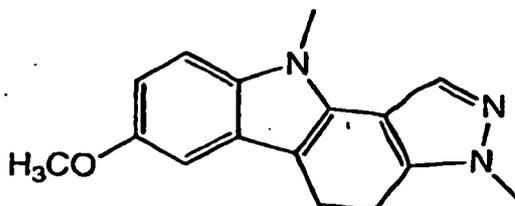
7-Metoxi-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2,3,10-triazaciclopenta[*a*]fluoreno



- 15 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 124, usando (2,54 g) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
MS (m/z): MH⁺ (254)

Ejemplo de Referencia 129

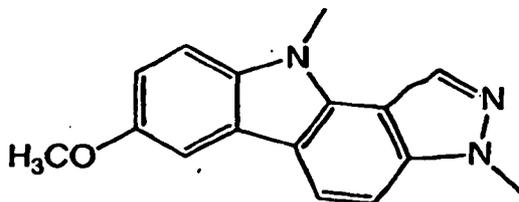
7-metoxi-3,10-dimetil-3,4,5,10-tetrahidro-2,3,10-triazaciclopenta[*a*]fluoreno



- 20 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 125, usando 7-metoxi-3,10-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2,3,10-triazaciclopenta[*a*]fluoreno (260 mg, 1,03 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
MS (m/z): MH⁺ (268)

- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,71-6,59 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,89 (m, 4H)

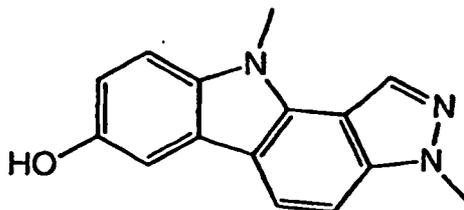
Ejemplo de Referencia 130

7-metoxi-3,10-dimetil-3,10-dihidro-2,3,10-triaza-ciclopenta[a]fluoreno

5 Se trató 7-metoxi-3,10-dimetil-3,4,5,10-tetrahidro-2,3,10-triaza-ciclopenta[a]fluoreno (136 mg, 0,51 mmol) en DMF (2 ml) con KO_2 (5,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El material en bruto se purificó en columna sobre gel de sílice, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

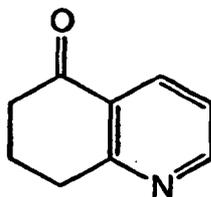
MS (m/z): MH^+ (266)

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,32-7,09 (m, 6H), 4,18 (s, 6H), 3,96 (s, 3H)

10 **Ejemplo de Referencia 131****3,10-dimetil-3,10-dihidro-2,3,10-triaza-ciclopenta[a]fluoren-7-ol**

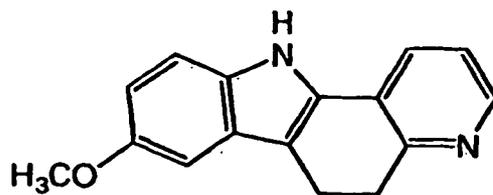
15 Una mezcla de 7-metoxi-3,10-dimetil-3,10-dihidro-2,3,10-triazaciclopenta[a]fluoreno (55 mg, 0,21 mmol), AlCl_3 (0,84 mmol, 4,0 equiv.) y EtSH (0,63 mmol, 3,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada fría de NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó y se concentró, produciendo el producto en bruto. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): MH^+ (252)

Ejemplo de Referencia 13220 **7,8-Dihidro-6H-quinolin-5-ona**

Si siguiendo el procedimiento descrito en Albright, J. Donald; Du, Xu emei Journal of Heterocyclic Chemistry 2000, 37, 41-46, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de Referencia 13325 **8-metoxi-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol**



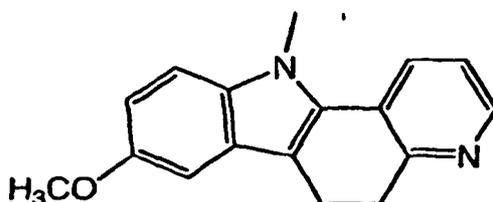
Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 124, usando 7,8-dihidro-6H-quinolin-5-ona (860 mg, 6,0 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,20-6,75 (m, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,15 (t, $J = 3,0$ Hz, 2H). 3,05 (t, $J = 3,0$ Hz, 2H)

5 MS (m/z): MH^+ (251)

Ejemplo de Referencia 134

8-metoxi-11-metil-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol



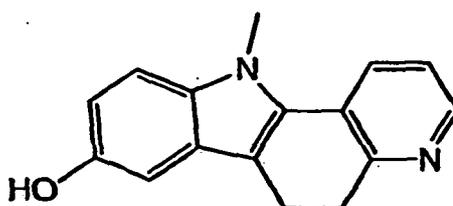
Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 125, usando 8-metoxi-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol (1,25 g, 5,0 mmol), como se preparó en el Ejemplo 133, como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,35-6,85 (m, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,20 (t, $J = 3,0$ Hz, 2H). 3,00 (t, $J = 3,0$ Hz, 2H)

MS (m/z): MH^+ (265)

Ejemplo de Referencia 135

11-metil-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol-8-ol



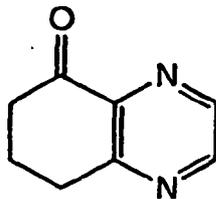
Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 126, usando 8-metoxi-11-metil-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol (0,8 g) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,38-6,83 (m, 6H), 3,92 (s, 3H), 3,22 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 2,93 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz)

20 MS (m/z): MH^+ (250)

Ejemplo de Referencia 136

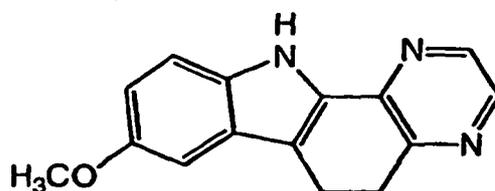
7,8-Dihidro-6H-quinoxalin-5-ona



Siguiendo el procedimiento descrito en Chow, Ken; Gilo, Daniel W.; Burke, James A.; Harcourt, Dale A.; Garst, Michael E.; Wheeler Larry A.; Munk, Stephen A. Sol. Int. PCT WO 9928300 A1 19990610, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

5 **Ejemplo de Referencia 137**

8-metoxi-5,11-dihidro-6H-pirazino[2,3-a]carbazol

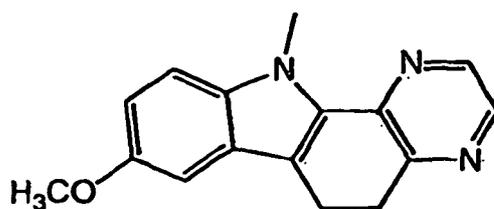


Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 124, usando 7,8-dihidro-6H-quinoxalin-5-ona (740 mg, 5 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,15 (a, 1H), 8,20-6,90 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 3,35 (t, J = 3,5 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 3,5 Hz, 2H)
MS (m/z): MH⁺ (252)

Ejemplo de Referencia 138

8-Metoxi-11-metil-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol

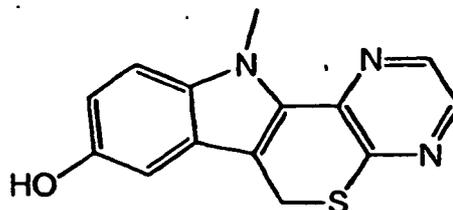


15 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 125, usando 8-metoxi-5,11-dihidro-6H-pirazino[2,3-a]carbazol (500 mg, 2 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,05-7,05 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 3,35 (t, J = 3,5 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 3,5 Hz, 2H)

Ejemplo de Referencia 139

20 **11-metil-6,11-dihidro-5-tia-1,4,11-triaza-benzo[a]fluoren-8-ol**

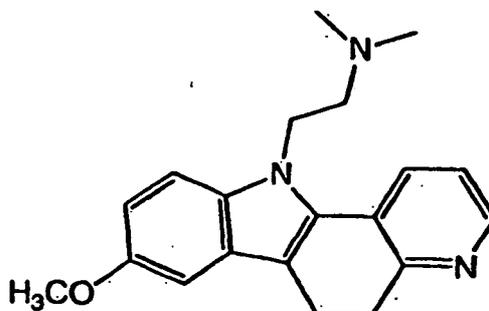


Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 126, usando 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (260 mg, 1 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

- 5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,75 (a, 1H), 8,15-7,25 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,35 (t, J = 3 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 3 Hz, 2H)
MS (m/z): MH^+ (252), MH^- (250)

Ejemplo de Referencia 140

[2-(8-metoxi-5,6-dihidro-pirido[3,2-a]carbazol-11-il-etil)]-dimetilamina



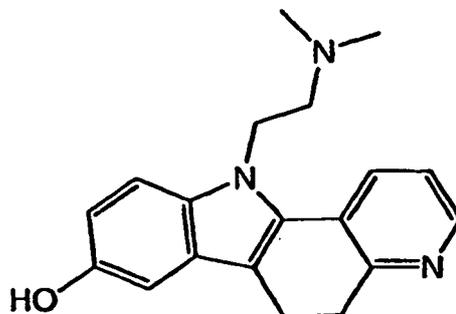
- 10 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 125, usando 8-metoxi-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol (1,0 g, 4,0 mmol) y $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2$ (1,0 equiv.) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,40-6,85 (m, 6H), 4,40 (t, J = 3 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,20 (t, J = 3 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 3 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 3 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H)

- 15 MS (m/z): MH^+ (323)

Ejemplo de Referencia 141

11-(2-dimetilamino-etil-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol-9-ol



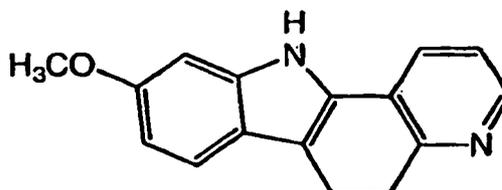
- 20 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 126, usando [2-(8-metoxi-5,6-dihidro-pirido[3,2-a]carbazol-11-il-etil)]-dimetil-amina (1,6 g, 5 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,40-6,85 (m, 6H), 4,40 (t, J = 3 Hz, 2H), 3,45 (s, 1H), 3,20 (t, J = 3 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 3 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 3 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H)

MS (m/z): MH⁺ (309)

Ejemplo de Referencia 142

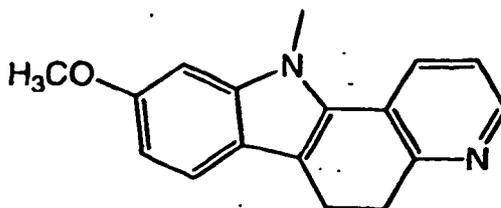
9-metoxi-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol



- 5 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 124, usando 7,8-dihidro-6H-quinolin-5-ona (1,48 g, 10,0 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,40 (a, 1H), 8,30-6,80 (m, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,15 (t, J = 3,0 Hz, 2H). 3,05 (t, J = 3,0 Hz, 2H)
 MS (m/z): MH⁺ (251)

Ejemplo de Referencia 143

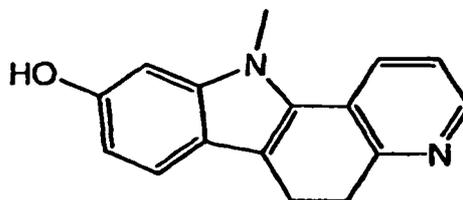
- 10 **9-metoxi-11-metil-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol**



- Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 125, usando 9-metoxi-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol (1,40 g, 5,6 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.
 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,35-6,85 (m, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,20 (t, J = 3,0 Hz, 2H). 3,00 (t, J = 3,0 Hz, 2H)
 MS (m/z): MH⁺ (265)

Ejemplo de Referencia 144

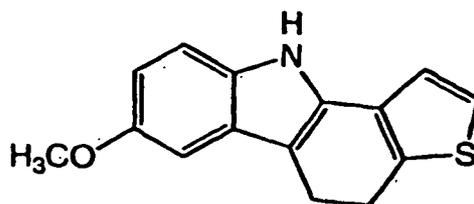
11-Metil-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol-9-ol



- 20 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 126, usando 9-metoxi-11-metil-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol (320 mg, 1,2 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.
 RMN ¹H (MeOH) δ 8,20-6,65 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,15 (t, J = 3 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 3 Hz, 2H)
 MS (m/z): MH⁺ (251), MH⁻ (249)

- 25 **Ejemplo de Referencia 145**

7-metoxi-5,10-dihidro-4H-tienof[3,2-a]carbazol



Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 124, usando 4-ceto-4,5,6,7-tetrahidrotianaftleno (760 mg, 5,0 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

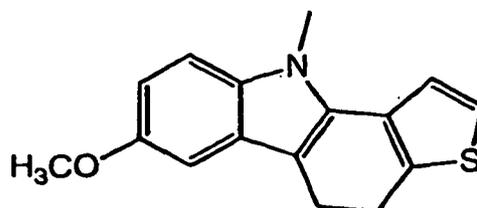
RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,90 (a, 1H), 7,25-6,80 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 3,10 (m, 4H)

MS (m/z): MH^+ (256)

5

Ejemplo de Referencia 146

7-Metoxi-10-metil-5,10-dihidro-4H-tieno[3,2-a]carbazol



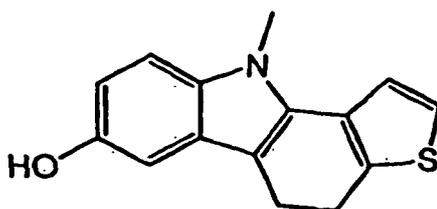
Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 125, usando 7-metoxi-5,10-dihidro-4H-tieno[3,2-a]carbazol (800 mg, 3,1 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (m/z): MH^+ (270)

10

Ejemplo de Referencia 147

10-metil-5,10-dihidro-4H-tieno[3,2-a]carbazol-7-ol



Siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 126, usando 7-metoxi-10-metil-5,10-dihidro-4H-tieno [3,2-a]carbazol (525 mg), se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,5, 1H), 6,95 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 8,5 Hz, 2H)

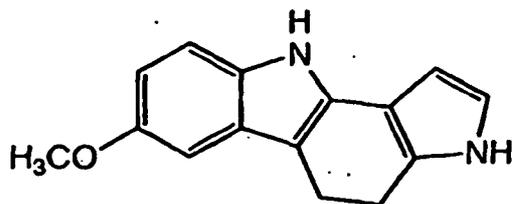
MS (m/z): MH^+ (256).

15

20

Ejemplo de Referencia 148

7-metoxi-3,4,5,10-tetrahidro-pirrolol[3,2-a]carbazol



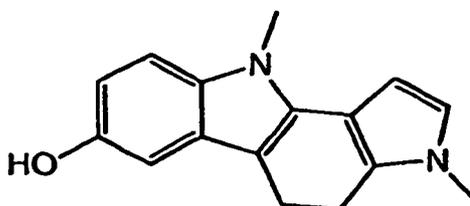
Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 124, usando 1,5,6,7-tetrahidro-indol-4-ona (675 mg, 5,0 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,25-6,60 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 3,00 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J = 5$ Hz, 2H)

MS (m/z): MH^+ (237)

Ejemplo de Referencia 149

3,10-dimetil-3,4,5,10-tetrahidro-pirrol[3,2-a]carbazol-7-ol



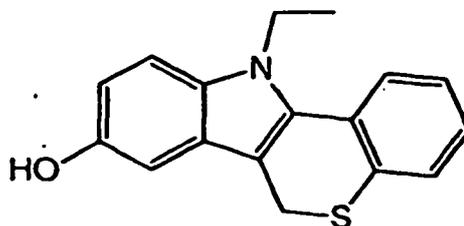
Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 125, usando 7-metoxi-3,4,5,10-tetrahidro-pirrol[3,2-a]carbazol (474 mg, 2,0 mmol) como material de partida, se preparó 7-metoxi-3,10-dimetil-3,4,5,10-tetrahidro-pirrol[3,2-a]carbazol en forma de un producto en bruto. Después, el producto en bruto se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 126, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,5$, 1H), 6,85 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,02 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,85 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H)

MS (m/z): MH^+ (280)

Ejemplo de Referencia 150

11-Etil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol



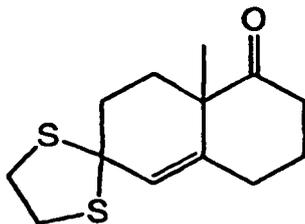
Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 58, usando 11-etil-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (756 mg, 2,56 mmol), como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (m/z): MH^+ (282), MH^- (280)

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,96-6,82 (m, 7H), 4,28 (c, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 1,52 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H)

Ejemplo de Referencia 151

6-[1,4-ditiazol-8a-metil-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-2H-naftalen-1-ona



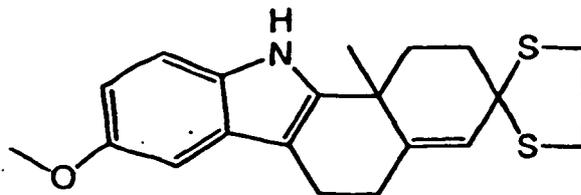
Se mezcló 3,4,8,8a-tetrahidro-8a-metil-1,6 (2H, 7H)-naftalenodiona (1,78 g, 10,0 mmol) con 1,2-Bis-trimetilsilanilsultanil-etano (2,38 g, 10,0 mmol) en éter (10,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se interrumpió con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Hex:acetato de etilo, 1:1), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 5,65 (s, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,25- (m, 1H), 2,70-2,50 (m, 2H), 2,35-2,00 (m, 7H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,25 (s, 3H)

MS (m/z): M+Na (277)

10 Ejemplo de Referencia 152

3-[1,4-ditia]-8-Metoxi-11b-metil-2,5,6,11,11b-hexahidro-1H-benzo[a]carbazol



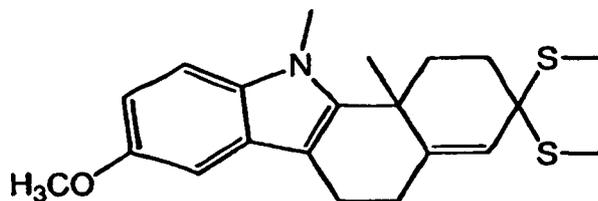
15 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando 4-metoxihidrazina 6-[1,4-ditia]-8a-metil-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-2H-naftalen-1-ona (1,27 g, 5,0 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,60 (a, 1H), 7,35-6,70 (m, 3H), 5,70 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,40-2,30 (m, 12H), 1,40 (s, 3H)

MS (m/z): MH⁺ (358)

Ejemplo de Referencia 153

3-[1,4-ditia]-8-Metoxi-11,11b-metil-2,5,6,11b-hexahidro-1H-benzo[a]carbazol



20

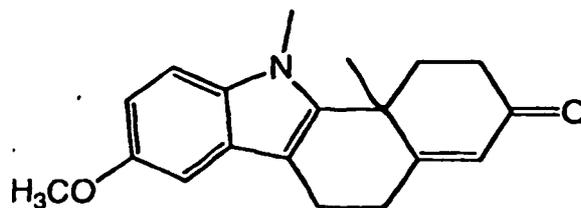
Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 3-[1,4-ditia]-8-metoxi-11b-metil-2,5,6,11,11b-hexahidro-1H-benzo[a]carbazol del Ejemplo 152 (700 mg, 2 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo,

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,35-6,70 (m, 3H), 5,70 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,40-2,10 (m, 12H), 1,40 (s, 3H)

MS (m/z): MH⁺ (372)

Ejemplo de Referencia 154

8-metoxi-11,11b-dimetil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-benzo[a]carbazol-3-ona



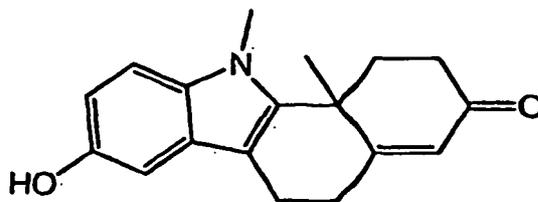
Una mezcla de 3-[1,4-ditia]-8-metoxi-11,11b-metil-2,5,6,11b-hexahidro-1H-benzo[a]carbazol (700 mg, 1,9 mmol) en THF (20 ml) y agua (3,0 ml) se mezcló con CaCO₃ (0,33 g, 3 mmol) y Hg(ClO₄)₂ (1,5 ml, solución 2,0 M). Después de 10 min a 25 °C, la mezcla de reacción se volvió de color negro. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,60 (a, 1H), 7,35-6,75 (m, 3H), 5,90 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,00-2,20 (m, 8H), 1,65 (s, 3H)

MS (m/z): MH⁺ (281)

Ejemplo de Referencia 155

8-hidroxi-11,11b-dimetil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-benzo[a]carbazol-3-ona



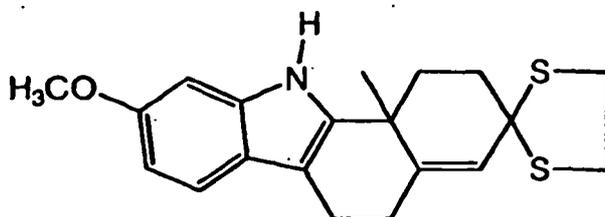
Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 58, usando 8-metoxi-11,11b-dimetil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-benzo[a]carbazol-3-ona (500 mg, 1,8 mmol), como se preparó en el Ejemplo 154, como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,12-6,77 (m, 3H), 5,95 (s, 1H), 4,70 (a, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,79-2,52 (m, 6H), 2,21 (m, 1H), 1,70 (s, 3H)

MS (m/z): MH⁺ (267)

Ejemplo de Referencia 156

3-[1,4-ditia]-9-metoxil-11b-metil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-benzo[a]carbazol



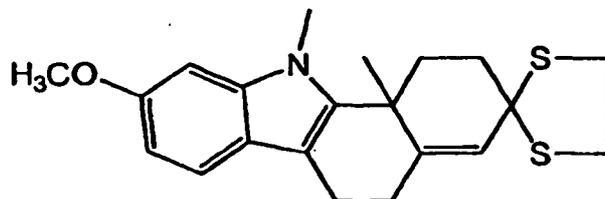
Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando 3-metoxihidrazina y 6-[1,4-ditia]-8a-metil-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-2H-naftaten-1-ona (0,8 g, 3,2 mmol) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,60 (a, 1H), 7,40-6,70 (m, 3H), 5,70 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,40-2,30 (m, 12H), 1,40 (s, 3H)

MS (m/z): MH⁺ (358)

Ejemplo de Referencia 157

3-[1,4-ditia]-9-metoxi-11,11b-dimetil-1,2,5,6,11,11b-hexahidrobenczo[a]carbazol

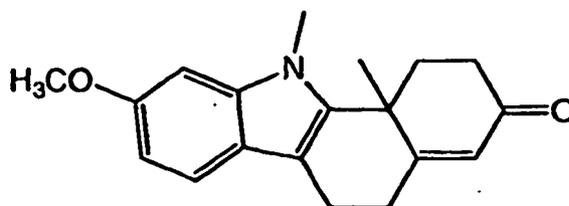


Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 3-[1,4-ditia]-9-metoxi-11b-metil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-benzo[a]carbazol del Ejemplo 158 (700 mg, 2 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,35-6,70 (m, 3H), 5,70 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,40-2,30 (m, 12H), 1,45 (s, 3H)
MS (m/z): MH^+ (372)

Ejemplo de Referencia 158

9-metoxi-11,11b-dimetil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-benzo[a]carbazol-3-ona

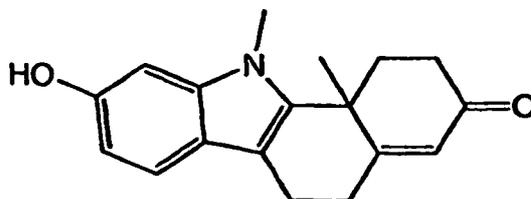


- 10 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 154, usando 3-[1,4-ditia]-9-metoxi-11,11b-dimetil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-benzo[a]carbazol del Ejemplo 157 (700 mg, 1,9 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,45-6,75 (m, 3H), 5,90 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,00-2,20 (m, 8H), 1,65 (s, 3H)
MS (m/z): MH^+ (281)

- 15 Ejemplo de Referencia 159

9-hidroxi-11,11b-dimetil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-benzo[a]carbazol-3-ona

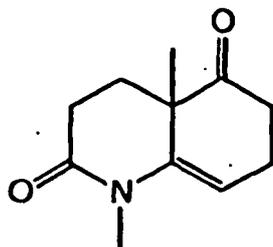


Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 58, usando 9-metoxi-11,11b-dimetil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-benzo[a]carbazol-3-ona (150 mg, 0,5 mmol), como se preparó en el Ejemplo 158 como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 20 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,10-6,70 (m, 3H), 5,90 (s, 1H), 4,80 (a, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,70-2,50 (m, 6H), 2,20 (m, 1H), 1,70 (s, 3H)
MS (m/z): MH^+ (267)

Ejemplo de Referencia 160

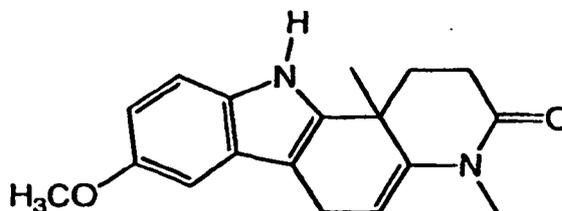
- 25 1,4a-dimetil-4,4a,6,7-tetrahidro-1H,3H-quinolina-2,5-diona



Se preparó 1,4a-dimetil-4,4a,6,7-tetrahidro-1H,3H-quinolonia-2,5-diona como se describe en el documento WO 00/06167 (PCT/US99/16829).

Ejemplo de Referencia 161

5 8-metoxi-4,11b-dimetil-1,2,4,6,11,11b-hexahidro-pirido[3,2-a]carbazol-3-ona

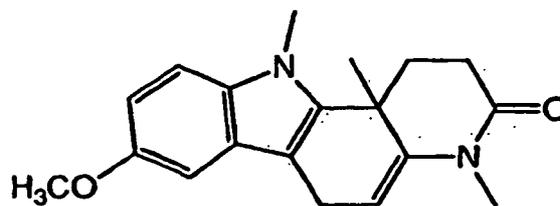


Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando 1,4a-dimetil-4,4a,6,7-tetrahidro-1H,3H-quinolonia-2,5-diona (1,0 g, 5,2 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,25-6,80 (m, 3H), 5,50 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,50 (s, 3H)
MS (m/z): MH^+ (296)

Ejemplo de Referencia 162

8-metoxi-4,11,11b-trimetil-1,2,4,6,11,11b-hexahidro-pirido[3,2-a]carbazol-3-ona

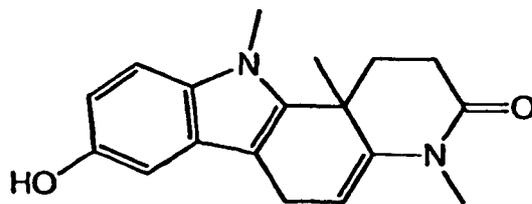


15 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33, usando 8-metoxi-4,11b-dimetil-1,2,4,6,11,11b-hexahidro-pirido[3,2-a]carbazol-3-ona (1,0 g, 3,1 mmol) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,25-6,85 (m, 3H), 5,50 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,10-2,35 (m, 2H), 1,50 (s, 3H)
MS (m/z): MH^+ (311)

Ejemplo de Referencia 163

8-hidroxi-4,11,11b-trimetil-1,2,4,6,11,11b-hexahidro-pirido[3,2-a]carbazol-3-ona

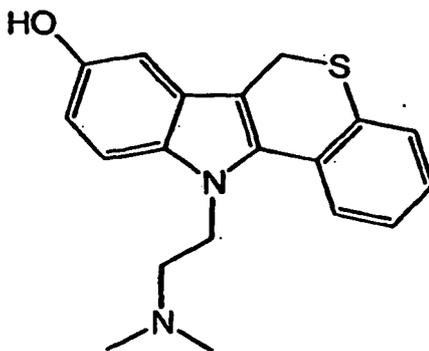


Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 58, usando 8-metoxi-4,11,11b-trimetil-1,2,4,6,11,11b-hexahidro-pirido[3,2-a]carbazol-3-ona, como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,25-6,85 (m, 3H), 5,50 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,50 (s, 3H)
MS (m/z): MH⁺ (297)

Ejemplo de Referencia 164

11-(2-Dimetilamino-etil)-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol



- 10 Una mezcla de [2-(8-metoxi-6H-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-11-il)-etil]-dimetil-amina (800 mg, 2,39 mmol) y HCl de piridina (3,01 g, 23,7 mmol, 10 equiv.) se calentó a 21,0 °C durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un material en bruto. El material en bruto se purificó por gel de sílice (5:1 de EtOAc a CH₂Cl₂:MeOH), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.
- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,75-7,01 (m, 7H), 4,54 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,12 (s, 2H), 2,75 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,38 (s, 6H);
MS (m/z): MH⁺ (325), MNa⁺ (347).

Ejemplo 165

20 Ensayo de Placa Flash de Receptor de Estrógenos

Este ensayo controla la unión de estrógeno radiomarcado al receptor de estrógenos. Se realiza en un BioMek 2000 (Beckman). Las placas se leen en un contador de centelleo (Packard TopCount), siendo una reducción en las cuentas un indicio de unión de un compuesto al receptor. El ensayo se ejecuta de acuerdo con el procedimiento descrito por Allan y col., Anal. Biochem. (1999), 275(2), 243-247.

- 25 El día uno, se añadieron 100 µl de tampón de exploración de estrógenos (ESB, Panvera) que contenía ditiotretitol 5 mM (TDT, Panvera), 0,5 µg de anticuerpo monoclonal anti-receptor de estrógenos de ratón (SRA-1010, Stressgen) y 50 ng de receptor de estrógenos humano purificado (Panvera) a cada pocillo de una placa FlashPlate Plus de 96 pocillos entrecruzado con anticuerpos de cabra anti-ratón (NEN Life Sciences). La placa se selló y se incubó a 4°C durante una noche.
- 30 El día dos, cada pocillo se lavó tres veces con 200 µl de PBS, pH 7,2, a temperatura ambiente. A cada pocillo se añadieron después 98 µl de estrógeno radiomarcado (0,5 nM, que es igual a 6 nCi para un lote de 120 Ci/mmol, Amersham), diluido en ESB y ditiotretitol 5 mM (DTT). A pocillos individuales se añadieron después 2,5 µl de compuesto de ensayo diluido en HEPES 50 mM/dimetil sulfóxido 30 % (v/v), pH 7,5. Los pocillos se mezclaron tres

veces por aspiración, se selló la placa y se incubó a temperatura ambiente durante una hora. Los pocillos se contaron después durante 1 minuto en un contador de centelleo TopCount (Packard).

Ejemplo 166

Ensayo de Polarización de Fluorescencia β de Receptor de Estrógenos

5 Este ensayo controla la unión de un análogo fluorescente de estrógenos (Fluormone ES2, Panvera) al receptor de estrógenos. Las placas se leen en un fluorímetro que puede ajustarse a modo de polarización. Una reducción en la fluorescencia en relación con el control del vehículo es un indicio de unión de un compuesto al receptor.

Es crucial evitar la introducción de burbujas de aire en la reacción en cada pocillo de la placa de 96 pocillos a lo largo de este procedimiento. (Burbujas de la superficie de la reacción interrumpen el flujo de luz, afectando a la lectura de la polarización). Sin embargo, también es crucial mezclar eficazmente los componentes de reacción después de la adición al pocillo.

En hielo, se preparó una mezcla convencional 2X de tampón de ensayo (Panvera), DTT 10 nM y ES2 40 nM. En hielo, también se preparó una mezcla de reacción 2X de tampón de ensayo (Panvera) y hER- β 20 nM (Panvera) y ES2 40 nM.

15 Se prepararon diluciones de compuesto de ensayo en HEPES 50 mM/dimetil sulfóxido 30 % (v/v), pH 7,5. En este punto, las diluciones fueron 40 X la concentración requerida final.

La mezcla patrón a 50 μ l se añadió después a cada pocillo. La mezcla de reacción a 48 μ l se añadió a todos los pocillos. La dilución del compuesto a 2,5 μ l se añadió a los pocillos apropiados. Las mezclas de reacción se mezclaron usando una pipeta manual, se colocó un rollo de cubierta adhesiva de papel de aluminio sobre la placa y se incubó la placa a temperatura ambiente durante 1 hora.

Cada pocillo en la placa se leyó después en un LjL Analyst con una longitud de onda de excitación de 265 nm y una longitud de onda de emisión de 538.

Ejemplo 167

Unión al Receptor de Andrógenos Usando Citosol de Próstata Ventral de Rata

25 Se usaron ratas Wistar o Sprague Dawley macho (Charles River, 200-300 g) para cada preparación. El día antes de preparar el citosol, se castró a las ratas usando procedimientos quirúrgicos convencionales.

Las ratas se sacrificaron por asfixia con dióxido de carbono. Las próstatas de las ratas se retiraron después rápidamente y se colocaron en hielo en tubos de plástico pre-helados, pre-pesados de 50 ml. Se colocaron no más de cinco próstatas en cada tubo. Los tubos se pesaron después y se calcularon los pesos húmedos del tejido prostático.

Al tejido prostático helado se añadió después 1 ml/mg de tejido de tampón de homogeneización helado. El tampón de homogeneización se preparó de nuevo mezclando Tris HCl 10 mM, pH 7,4, molibdato sódico 1 mM, EDTA 1,5 mM, ditiotritol 1 mM, glicerol 10 % (v/v) y cóctel de inhibidor de proteasa 1 % (Sigma P 8340).

35 El tejido prostático se homogeneizó en una habitación fría usando un homogenizador Polytron PT3000 pre-helado (Brinkmann). La homogeneización se realizó a un ajuste de velocidad de 20, tres veces durante impulsos de 10 segundos. Los tubos que contenían el tejido prostático se mantuvieron en hielo mientras se homogeneizaba. Se permitió que el homogeneizado reposara en hielo durante 20 segundos entre impulsos.

40 El homogeneizado se colocó después en tubos de ultracentrifuga de policarbonato pre-helados de 3 ml y se centrifugó en el rotor TLA-100 de una ultracentrifuga TL-100 durante 12 minutos a 100.000 rpm a 4°C. El sobrenadante resultante se almacenó en alícuotas de 1 ml a -80°C hasta que se necesitara.

La unión al receptor de andrógenos se determinó de acuerdo con el protocolo descrito en el Ejemplo 164 usando el citosol de rata preparado anteriormente.

45 El % de inhibición se determinó ensayando diluciones del compuesto de ensayo (habitualmente duplicados de 10 μ M) en el ensayo de unión. Se midieron las cuentas por pocillo y se determinaron los porcentajes de inhibición. Se determinaron las CI_{50} de unión al receptor de andrógenos ensayando diluciones seriadas del compuesto de ensayo (habitualmente diez diluciones semilogarítmicas por duplicado comenzando a 10 μ M) en el ensayo de unión. Se midieron las cuentas por pocillo y se determinaron las CI_{50} por regresión lineal.

Ejemplo 168

Ensayo de Unión del Receptor de Progesterona

5 A una placa negra Microflour 2 (Dynex, Chantilly, VA), se añadieron tampón de exploración PR, ditiotreitól 5 mM, dominio de unión a ligando del receptor de progesterona humano 40 nM y rojo Fluormone PL 2 nM (todos de Invitrogen, Carlsbad, CA), junto con compuesto de ensayo a la concentración deseada. La placa se cubrió con papel de aluminio y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. La placa se leyó después en un lector de polarización de fluorescencia LJL Analyst (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

10 El % de inhibición se determinó ensayando diluciones del compuesto de ensayo (habitualmente duplicados de 10 μM) en el ensayo de unión. Se midieron las cuentas por pocillo y se determinaron los porcentajes de inhibición. Se determinaron las CI_{50} de unión del receptor de progesterona ensayando diluciones seriadas del compuesto de ensayo (habitualmente diez diluciones semilogarítmicas duplicadas comenzando a 10 μM) en el ensayo de unión. Se midieron las cuentas por pocillo y se determinaron las CI_{50} por regresión lineal.

Ejemplo 169

Ensayo de Unión al Receptor de Andrógenos de Células Completas COS-7, Transducción de Adenovirus

Día Uno:

15 Se sembraron células COS-7 en placas de 96 pocillos a 20.000 células por pocillo, en una solución de DMEM/F12 (GIBCO) que contenía suero bovino fetal tratado con carbón 10 % (v/v) (Hyclone) y sin rojo fenol. Las células se incubaron después durante una noche a 37°C en CO_2 humidificado 5 % (v/v).

Día dos:

Se prepararon soluciones de compuestos de ensayo diluyendo el compuesto de ensayo en DMSO 100 % (v/v), si fue necesario. Cada dilución produjo una solución que era 625 X la concentración de ensayo deseada final.

20 A continuación, se pipeteó 1 ml de DMEM/F12 sin rojo de fenol en cada uno de los pocillos de un bloque de ensayo de 96 pocillos de 2 ml. Después se pipetearon 4 μl de las diluciones de compuesto de ensayo 625 X en cada pocillo del bloque de ensayo. Los pocillos se mezclaron cuidadosamente con pipeta.

En un tubo de centrifuga estéril de 15 ml o 50 ml, se preparó una dilución 2,5 nM de metil-trienolona tritiada en DMEM/F12 sin rojo fenol (^3H R1881; Perkin-Elmer).

25 En un tubo de centrifuga estéril de 15 ml o 50 ml, se preparó una dilución en DMEM/F12 del adenovirus AdEasy + rAR a una moi de 1:50 por pocillo.

30 El medio se retiró de las placas de 96 pocillos por inversión y las placas se secaron muy brevemente, invertidas en una toalla estéril. Tan pronto como fue posible después de la retirada del medio, se añadieron 40 μl del compuesto de ensayo diluido a cada pocillo, por duplicado. A cada pocillo se añadieron después 40 μl del ^3H R1881 2,5 nM y 20 μl del adenovirus diluido. Las placas se incubaron después durante 48 horas a 37°C en CO_2 humidificado 5 % (v/v).

Día cuatro:

El medio se retiró de las placas incubadas anteriores por inversión y se secó. Cada pocillo se lavó después con 0,35 ml de PBS 1X. El PBS se retiró después de las placas por inversión y las placas se secaron.

35 A cada pocillo se añadieron después 50 μl de Tritón X-100 0,5 % (v/v) (Sigma) en PBS 1X y las placas se colocaron en un agitador rotatorio durante 5 minutos. Los contenidos de cada pocillo se transfirieron después a una placa de centelleo OptiPlate-96 (Packard). A cada pocillo se añadieron después 0,2 ml de Microscint-20 (Packard) y los pocillos se contaron en un TopCount (Packard).

40 El porcentaje de inhibición se determinó ensayando diluciones del compuesto de ensayo (habitualmente duplicados de 10 μM) en el ensayo de unión. Se midieron las cuentas por pocillo y se determinaron los porcentajes de inhibición. Se determinaron las CI_{50} de unión del receptor de andrógenos ensayando diluciones seriadas del compuesto de ensayo (habitualmente diez diluciones semilogarítmicas duplicadas comenzando a 10 μM) en el ensayo de unión. Se midieron las cuentas por pocillo y se determinaron las CI_{50} por regresión lineal.

45 Se ensayaron los compuestos representativos de la presente invención de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 165, 166, 167, 168 y 169 anteriores con respecto a unión a los receptores de estrógenos, andrógenos y progestina, con resultados como se enumeran en la Tabla 8.

50 Los resultados enumerados en la Tabla 8 a continuación, para el receptor de estrógenos α y el receptor de estrógenos β se enumeran como CI_{50} en μM o % de inhibición a 10 μM ; para el receptor de andrógenos, los resultados de Cystol de ratas se enumeran como CI_{50} en μM o % de inhibición a 1 μM ; para las células COS-7 de rata del receptor de andrógenos, los resultados se enumeran como CI_{50} en μM o % de inhibición a 3 μM ; y para el receptor de progestina, los resultados se enumeran como CI_{50} en μM o % de inhibición a 10 μM .

Tabla 8

ID Nº.	Estrógeno α	Estrógeno β	Cystol de Rata Andrógenos	Cos-7 de Ratas Andrógenos	Progestina
3	0,18 μ M				
8 Sólo referencia	1,6 μ M	026 μ M	43 %	4 μ M	
9 Sólo referencia	10 μ M	0,85 μ M	20 %	0,8 μ M	3,2 μ M
10 Sólo referencia	10 μ M	10 μ M	-0,2 %	7,5 μ M	54 %
11 Sólo referencia	14 %	-1 %	1,5 %		22 %
12 Sólo referencia	22 %	12 %	0,5 %	1,5 μ M	0,27 μ M
14 Sólo referencia				1 μ M	
15 Sólo referencia	1,8 %	22 %			2,4 μ M
16 Sólo referencia		-62 %		6 μ M	
17 Sólo referencia	4 %	8,8 %	1,5 %	0,8 μ M	18 %
20 Sólo referencia			-16 %		
22 Sólo referencia			-33 %		
23 Sólo referencia			3 %		
24 Sólo referencia	0,022 μ M	0,068 μ M			
29 Sólo referencia			-12 %	10 μ M	
30 Sólo referencia	2,2 μ M	10 μ M	-17 %		
32 Sólo referencia	10 μ M	5 μ M	23,5 %	4,5 μ M	
34 Sólo referencia	0,25 μ M	55 %	0,25 μ M	1,3 μ M	0,099 μ M
36 Sólo referencia			5,5 %		
37 Sólo referencia	10 μ M	0,44 μ M			
39 Sólo referencia	0,6 μ M				
40 Sólo referencia	2,6 μ M				
42 Sólo referencia	5 %	8,5 %	-12 %		9 μ M
43 Sólo referencia	1 %	15 %	-20 %		8,4 μ M
44 Sólo referencia	3,2 %	20 %	-9,0 %	3,7 μ M	1,6 μ M
47 Sólo referencia	2,3 μ M	0,76 μ M	56,5 %	3 μ M	1,1 μ M
48 Sólo referencia	0,45 μ M	0,013 μ M		2,1 μ M	0,9 μ M
50 Sólo referencia	0,018 μ M	0,051 μ M			
52 Sólo referencia	-2,5 %	2 %	9,75 %		29 %
53 Sólo referencia	0,62 μ M	0,51 μ M	39,5 %	4 μ M	1,2 μ M
54 Sólo referencia	-10 %	0,51 %	-24 %		10 μ M
57 Sólo referencia			-20 %		10 μ M
61 Sólo referencia	0,4 μ M	10 μ M			
63 Sólo referencia	4 %	5,5 %	-1,6 %		7,6 %
65 Sólo referencia	8,2 %	6,5 %	115 %	0,3 μ M	0,097 μ M
68 Sólo referencia	19,9 %	27,8 %	14,6 %	2,2 μ M	5,7 μ M
69 Sólo referencia	2,3 %	6,8 %	13,5 %		2,2 μ M

ES 2 366 193 T3

(continuación)

70 Sólo referencia	0,11 µM	0,065 µM	-11 %	3,4 µM	3,2 µM
71 Sólo referencia	29,5 %	30,5 %	97,5 %	0,2 µM	2,4 µM
72 Sólo referencia	27 %	32 %	-9,0 %		2,9 µM
73 Sólo referencia	1,7 %	7,7 %	-7,0 %		50 %
74 Sólo referencia	7,8 %	15 %	54,5 %		53,5 %
75 Sólo referencia	10 µM	1,6 µM	64,5 %	3,4 µM	1,5 µM
76 Sólo referencia	-0,1 %	16 %	55 %	10 µM	2,7 µM
77 Sólo referencia	1,2 %	8,1 %	-6,5 %		3,1 µM
78 Sólo referencia	14 %	42 %	10 %		0,91 µM
79 Sólo referencia	8,25 µM	1,2			0,057 µM
80 Sólo referencia	5,7 %	8,7 %	94,5 %	1,56 µM	0,77 µM
81 Sólo referencia	16 %	11 %	63 %		1,1 µM
82 Sólo referencia	16 %	18 %	97 %		0,064 µM
83 Sólo referencia	11 %	22 %			0,82 µM
84 Sólo referencia	4 %	1,4 %	4,6 %		1,7 µM
85 Sólo referencia	14 %	46 %	71 %	0,6 µM	0,1 µM
86 Sólo referencia	18 %	31 %	13 %		2,6 µM
87 Sólo referencia	22 %	8 %	8,5 %		10,5 %
88 Sólo referencia	21 %	, 2 %	4,9 %		6,8 %
89 Sólo referencia	7,5 %	14 %	5,8 %		0,39 µM
91 Sólo referencia	10 %	4 %	47 %	0,5 µM	38,5 %
93 Sólo referencia	11 %	12 %	78 %	0,3 µM	40,3 %
94 Sólo referencia	11 %	7 %	19 %		21,5 %
95 Sólo referencia	12 %	10 %			18 %
100 Sólo referencia	0,97 µM	0,085 µM	87 %		0,9 µM
101 Sólo referencia	0 %	3 %	30 %		22 %
103 Sólo referencia	2,5 %	3,5 %	-22 %		7,65 %
105 Sólo referencia	10 µM	0,63 µM	88 %		0,18 µM
106 Sólo referencia	6,2 %	5,4 %	12 %		1,7 µM
109 Sólo referencia	3,4 %	22 %		2,2 µM	5,3 µM
110 Sólo referencia	6,06 %	9,3 %		0,93	4,34
111 Sólo referencia	4,4 %	7,6 %			14 %
112 Sólo referencia	5 %	13 %			2,1 %
118 Sólo referencia	2,8 µM	0,09 µM			9,1 µM
119 Sólo referencia	0,47 µM	0,51 µM			
121 Sólo referencia	1,2 µM				
24 Sólo referencia	1,2 µM				

(continuación)

125 Sólo referencia	6,9 %	24 %		5 μ M	4,6 μ M
126 Sólo referencia	4,6 μ M	0,91 μ M			0,99 μ M
133 Sólo referencia	10 %	7,2 %			50 %
134 Sólo referencia	2,35 %	5,2 %		3mM	μ M

Ejemplo 170

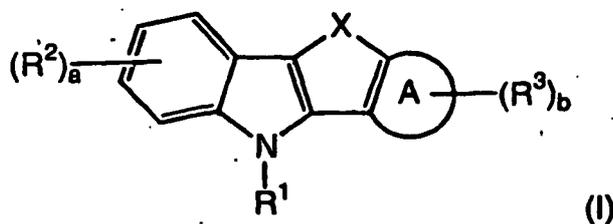
5 Como una realización específica de una composición oral, 100 mg del compuesto preparado como en el Ejemplo de Referencia 163 se formulan con lactosa dividida de forma suficientemente fina para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel dura de tamaño O.

Aunque la memoria descriptiva anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el fin de ilustrar, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones habituales, adaptaciones y/o modificaciones según quedan dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 X se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S y NR^A; en la que R^A se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₄-NR^CR^D y -L¹-R⁴-(L²)_c-R⁵;
 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₄-NR^CR^D y -L¹-R⁴-(L²)_c-R⁵;



- 10 es una estructura de anillos aromática, parcialmente insaturada o saturada de cinco a siete miembros, que contiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S; en la que el heteroátomo o heteroátomos no son un átomo o átomos puente;
 a es un número entero seleccionado de 0 a 2;
 R² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄,
 15 di(alquil C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halogenado, -O-aralquilo, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -OC(O)-alquilo C₁₋₄, -O-SO₂-alquilo C₁₋₄, -O-SO₂-(alquilo C₁₋₄ halogenado) y -O-Si(CH₃)₂(t-butilo);
 b es un número entero seleccionado de 0 a 2;
 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄,
 20 di(alquil C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halogenado, -O-aralquilo, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -OC(O)-alquilo C₁₋₄, -O-SO₂-alquilo C₁₋₄, -O-SO₂-(alquilo C₁₋₄ halogenado) y -O-Si(CH₃)₂(t-butilo);
 L¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂- y -C(O)-;
 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en un arilo de cinco a seis miembros y un heteroarilo de cinco a seis miembros;
 c es un número entero seleccionado de 0 a 1;
 25 L² se selecciona entre el grupo que consiste en -alquil C₁₋₄-, -alqueniil C₂₋₄-, -O-alquil C₁₋₃-, -S-alquil C₁₋₃- y -NR^B-alquil C₁₋₃-; en la que R^B se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en -NR^CR^D-, -C(O)-alquilo C₁₋₄-, -CO₂H-, -C(O)O-alquilo C₁₋₄ y -OC(O)-alquilo C₁₋₄;
 en la que R^C y R^D se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄; como alternativa, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillos
 30 aromática, parcialmente aromática o saturada de cinco a siete miembros; en la que la estructura de anillos opcionalmente contiene de uno a dos heteroátomos más seleccionados entre O, N o S;
 con la condición adicional de que R^A y R¹ no sean cada uno -L¹-R⁴-(L²)_c-R⁶; con la condición adicional de que cuando a sea 0 y b sea 0; entonces uno de R^A o R¹ sea -L¹-R⁴-(L²)_c-R⁶;
 con la condición adicional de que cuando R¹ sea hidrógeno; y



- 35 sea fenilo; entonces al menos uno de a o b sea distinto de 0;
 con la condición adicional de que cuando X sea -NH- o -N(alquil C₁₋₆)-; R¹ sea hidrógeno o alquilo C₁₋₆; a sea de 0 a 1; R² sea halógeno o -C(O)O-alquilo C₁₋₄; b sea 1; y R³ sea halógeno o -C(O)O-alquilo C₁₋₄; entonces



- 40 sea distinto de fenilo;
 con la condición adicional de que cuando X sea -O-; R¹ sea hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

A

sea fenilo; a sea de 0 a 1; b sea de 0 a 1; y al menos uno de a o b sea 1; entonces al menos uno de R^2 o R^3 sea distinto de halógeno, ciano, nitro, carboxi o $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} ; con la condición adicional de que cuando X sea $-O-$;

A

5 sea fenilo; a sea 0; y b sea 0; entonces R^1 sea distinto de $-alquil C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})_2$ o $-alquil C_{1-4}$ -piperidinilo; con la condición adicional de que cuando X sea $-O-$; R^1 sea hidrógeno;

A

10 sea piridilo o tienilo; a sea 0; y b sea de 1 a 2; entonces R^2 sea distinto de oxo, halógeno o $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} ; con la condición adicional de que cuando X sea $-O-$; R^1 sea hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

A

sea pirrolilo; a sea 0; y b sea 1 ó 2; entonces R^2 sea distinto de alquilo C_{1-4} o $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} ; con la condición adicional de que cuando X sea $-S-$; R^1 sea hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $-alquil C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})_2$, $-alquil C_{1-4}$ -piperidinilo, $-alquil C_{1-4}$ -pirrolidinilo o $-alquil C_{1-4}$ -morfolinilo;

A

15 sea fenilo; a sea de 0 a 2; y b sea de 0 a 2; entonces al menos uno de R^2 o R^3 sea distinto de halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, amino o $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} ; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en el que dicho compuesto no sea 7-metil-coumberno-(3,2b)-indol.

20 2. Un compuesto como en la reivindicación 1, en el que

X es $-O-$;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y $-L^1-R^4-(L^2)_c-R^5$;

A

25 es una estructura de anillos aromática, parcialmente insaturada o saturada de seis miembros, que contiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S; en el que el heteroátomo o heteroátomos no son el átomo o átomos puente;

a es un número entero seleccionado de 0 a 1;

R^2 es alcoxi C_{1-4} ;

b es un número entero seleccionado de 0 a 1;

30 R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo y $-O$ -aralquilo; L^1 es $-CH_2-$;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en un anillo de seis miembros y un heteroanillo de seis miembros;

c es 1;

L^2 es $-O$ -alquilo C_{1-3} ;

35 R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en $NR^B R^C$, $-CO_2H$ y $-CO_2$ -alquilo C_{1-4} ; en el que R^B y R^C se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; como alternativa, R^B y R^C se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillos aromática, parcialmente aromática o saturada de cinco a siete miembros; en el que la estructura de anillos opcionalmente contiene de uno a dos heteroátomos más seleccionados entre O, N o S;

con la condición de que cuando a sea 0 y b sea 0; entonces R^1 sea $-L^1-R^4-(L^2)_c-R^5$;

40 con la condición adicional de que cuando R^1 sea hidrógeno; y

A

sea fenilo; entonces al menos uno de a o b sea distinto de 0;
con la condición adicional de que cuando X sea -O-;

A

5 sea fenilo; a sea 0; y b sea 0; entonces R¹ sea distinto de -alquil C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂ o -alquil C₁₋₄-piperidinilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Un compuesto como en la reivindicación 2, en el que

X es -O-;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y 4-(di(alquil C₁₋₄)amino-alcoxi C₁₋₄)-bencilo;

A

10 es fenilo;
a es 1;
R² es alcoxi C₁₋₄;
b es 1;
15 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo y -O-aralquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto como en la reivindicación 3, en el que X es -O-;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y 4-(dietilamino-etoxi)-bencilo;

A

20 es fenilo;
a es 1;
R² es metoxi;
b es 1;
25 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo y benciloxi;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto como en la reivindicación 1, seleccionado entre

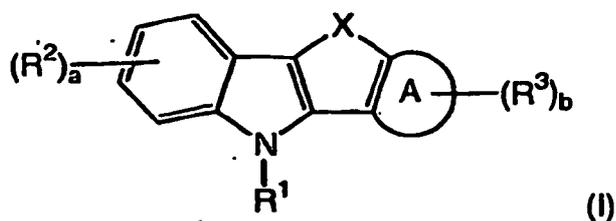
7-benciloxi-3-metoxi-10H-benzo[4,5]furo[3,2-b]indol;

{2-[4-(7-benciloxi-3-metoxi-benzo[4,5]furo[3,2-b]indol-10-ilmetil)-fenoxi]-etil}-dietilamina; y

10-[4-(2-bietilamino-etoxi)-bencil]-3-metoxi-10H-benzo[4,5]furo[3,2-b]indol-7-ol;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I):



en la que

X se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S y NR^{A} ; en la que R^{A} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -C(O)-alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-4} - $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$ y $-\text{L}^1\text{-R}^4\text{-(L}^2\text{)}_c\text{-R}^5$;

5 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -C(O)-alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-4} - $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$ y $-\text{L}^1\text{-R}^4\text{-(L}^2\text{)}_c\text{-R}^5$;

A

es una estructura de anillos aromática, parcialmente insaturada o saturada de cinco a siete miembros, que contiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S; en la que el heteroátomo o heteroátomos no son el átomo o átomos puente; a es un número entero seleccionado de 0 a 2;

10 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, -O-aralquilo, -C(O)-alquilo C_{1-4} , -C(O)O-alquilo C_{1-4} , -OC(O)-alquilo C_{1-4} , -O-SO₂-alquilo C_{1-4} , -O-SO₂-(alquilo C_{1-4} halogenado) y -O-Si(CH₃)₂(t-butilo);

b es un número entero seleccionado de 0 a 2;

15 R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, -O-aralquilo, -C(O)-alquilo C_{1-4} , -C(O)O-alquilo C_{1-4} , -OC(O)-alquilo C_{1-4} , -O-SO₂-alquilo C_{1-4} , -O-SO₂-(alquilo C_{1-4} halogenado) y -O-Si(CH₃)₂(t-butilo);

L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂- y -C(O)-;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en un anillo de cinco a seis miembros y un heteroanillo de cinco a seis miembros;

20 c es un número entero seleccionado de 0 a 1;

L^2 se selecciona entre el grupo que consiste en -alquil C_{1-4} -, -alquienil C_{2-4} -, -O-alquil C_{1-3} -, -S-alquil C_{1-3} - y - NR^{B} -alquil C_{1-3} -; en la que R^{B} se selecciona entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en - $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$ -, -C(O)-alquilo C_{1-4} -, -CO₂H-, -C(O)O-alquilo C_{1-4} y -OC(O)-alquilo C_{1-4} ;

25 en la que R^{C} y R^{D} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; como alternativa, R^{C} y R^{D} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillos aromática, parcialmente aromática o saturada de cinco a siete miembros; en la que la estructura de anillos opcionalmente contiene de uno a dos heteroátomos más seleccionados entre O, N o S;

con la condición adicional de que R^{A} y R^1 no sean cada uno $-\text{L}^1\text{-R}^4\text{-(L}^2\text{)}_c\text{-R}^5$;

con la condición adicional de que cuando a sea 0 y b sea 0; entonces uno de R^{A} o R^1 sea $-\text{L}^1\text{-R}^4\text{-(L)}_c\text{-R}^5$;

30 con la condición adicional de que cuando R^1 sea hidrógeno; y

A

sea fenilo; entonces al menos uno de a o b sea distinto de 0;

con la condición adicional de que cuando X sea -NH- o -N(alquil C_{1-6})-; R^1 sea hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; a sea de 0 a 1; R^2 sea halógeno o -C(O)O-alquilo C_{1-4} ; b sea 1; y R^3 sea halógeno o -C(O)O-alquilo C_{1-4} ; entonces

A

35 sea distinto de fenilo;

con la condición adicional de que cuando X sea -O-; R^1 sea hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

A

40 sea fenilo; a sea de 0 a 1; b sea de 0 a 1; y al menos uno de a o b sea 1; entonces al menos uno de R^2 o R^3 sea distinto de halógeno, ciano, nitro, carboxi o -C(O)O-alquilo C_{1-4} ;

con la condición adicional de que cuando X sea -O-;

A

sea fenilo; a sea 0; y b sea 0; entonces R^1 sea distinto de alquil C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})₂ o -alquil C_{1-4} -piperidinilo;

con la condición adicional de que cuando X sea -O-; R^1 sea hidrógeno;

A

sea piridilo o tienilo; a sea 0; y b sea de 1 a 2; entonces R^2 sea distinto de oxo, halógeno o -C(O)O-alquilo C_{1-4} ; con la condición adicional de que cuando X sea -O-; R^1 sea hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

A

- 5 sea pirrolilo; a sea O; y b sea 1 ó 2; entonces R^2 sea distinto de alquilo C_{1-4} o -C(O)O-alquilo C_{1-4} ; con la condición adicional de que cuando X sea -S-; R^1 sea hidrógeno, alquilo C_{1-4} , -alquil C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})₂; -alquil C_{1-4} -piperidinilo, -alquil C_{1-4} -pirrolidinilo o -alquil C_{1-4} -morfolinilo;

A

- 10 sea fenilo; a sea de 0 a 2; y b sea de 0 a 2; entonces al menos uno de R^2 o R^3 sea distinto de halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, amino o -C(O)O-alquilo C_{1-4} ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una composición farmacéutica preparada mezclando un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 8. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. El uso de la composición de la reivindicación 6 o un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por uno o más receptores de hormonas esteroides sexuales.

- 20 10. El uso de la reivindicación 9, en la que el receptor de hormonas esteroides sexuales es un receptor de estrógenos.

11. El uso de la reivindicación 9, en el que el receptor de hormonas esteroides sexuales es un receptor de andrógenos.

- 25 12. El uso de la reivindicación 9, en la que el receptor de hormonas esteroides sexuales es un receptor de progestina.

- 30 13. El uso de la reivindicación 9 en el que el trastorno es: (a) los sofocos, (b) sequedad vaginal, (c) osteopenia, (d) osteoporosis, (e) hiperlipidemia, (f) pérdida de función cognitiva, (g) enfermedades cerebrales degenerativas, (h) enfermedades cardiovasculares, (i) enfermedades cerebrovasculares, (j) cánceres sensibles a hormonas, (k) hiperplasia sensible a hormonas, (l) endometriosis, (m) fibroides uterinos, (n) osteoartritis, (o) carcinoma de próstata, (p) hiperplasia prostática benigna, (q), hirsutismo, alopecia, (s) anorexia nerviosa, (t) cáncer de mama (u) acné, (v) SIDA, (w) caquexia, (x) endometriosis, (y) mioma, (z) hemorragia disfuncional (aa) tumores que contienen receptores de esteroides, (bb) anticoncepción masculina, (cc) anticoncepción femenina, (dd) potenciación del rendimiento masculino o (ee) reemplazo hormonal.

- 35 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

15. Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por uno o más receptores de hormonas esteroides sexuales.