

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 044**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/407** (2006.01)  
**C07D 209/32** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 493/04** (2006.01)  
**C07D 495/04** (2006.01)  
**A61P 5/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2005 E 05851212 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013 EP 1796664**

54 Título: **Derivados tetracíclicos novedosos que contienen heteroátomos útiles como moduladores de los receptores de hormonas sexuales esteroideas**

30 Prioridad:

**20.09.2004 US 611476 P**

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

**06.03.2014**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)  
TURNHOUTSEWEG 30  
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**SUI, Z.;  
ZHANG, X. y  
LI, X.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 446 044 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).

## **Derivados tetracíclicos novedosos que contienen heteroátomos útiles como moduladores de los receptores de hormonas sexuales esteroideas**

### **Descripción**

5

#### CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados tetracíclicos novedosos que contienen heteroátomos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos dependientes de uno o más receptores de hormonas sexuales esteroideas. Los compuestos de la presente invención son moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, andrógenos y/o progestina.

10

#### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los estrógenos son un grupo de hormonas femeninas esenciales para el proceso reproductivo y para el desarrollo del útero, los pechos y otros cambios físicos asociados con la pubertad. Los estrógenos tienen un efecto sobre diversos tejidos por todo el cuerpo de una mujer, no sólo los implicados en el proceso reproductivo, tales como el útero, los senos y los genitales externos, sino también los tejidos del sistema nervioso central, los huesos, el hígado, la piel y el tracto urinario. Los ovarios producen la mayor parte de los estrógenos en el cuerpo de una mujer.

20

La menopausia se define como el cese permanente de la menstruación debido a la pérdida de la función folicular ovárica y la terminación casi total de la producción de estrógenos. La transición de la vida media de la menopausia se caracteriza por una disminución de 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, aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, osteoporosis, deterioro cognitivo y psicológico, incluido un mayor riesgo de trastornos cognitivos y enfermedad de Alzheimer (EA).

25

El setenta y cinco por ciento de las mujeres experimenta alguna manifestación de síntomas vasomotores asociados con la aparición de la menopausia tales como sudoración corporal y sofocos. Estas dolencias pueden empezar varios años antes de la menopausia y en algunas mujeres pueden continuar durante más de 10 años, ya sea de manera relativamente constantes, o como ataques instantáneos sin una causa definible que los provoque.

30

Los síntomas urogenitales asociados con la aparición de la menopausia que implican a la vagina incluyen una sensación de sequedad, ardor, picazón, dolor durante las relaciones sexuales, sangrado superficial y flujo vaginal, junto con atrofia y estenosis. Los síntomas que implican al tracto urinario incluyen una sensación de ardor al orinar, urgencia miccional frecuente, infecciones recurrentes del tracto urinario e incontinencia urinaria. Se ha notificado que estos síntomas se dan en hasta en el 50% de todas las mujeres cerca de la menopausia y son más frecuentes unos años después de la menopausia. Si no se tratan, los problemas pueden llegar a ser permanentes.

35

Los ataques cardíacos y los ictus son las principales causas de morbilidad y mortalidad entre las mujeres mayores. La morbilidad femenina por estas enfermedades aumenta rápidamente después de la menopausia. Las mujeres que experimentan menopausia prematura tienen un mayor riesgo coronario que las mujeres de edad similar que menstrúan. La presencia de estrógeno en suero tiene un efecto positivo sobre los lípidos séricos. La hormona promueve la vasodilatación de los vasos sanguíneos y potencia la formación de nuevos vasos sanguíneos. Por lo tanto, la disminución de los niveles de estrógeno sérico en las mujeres posmenopáusicas da como resultado un efecto cardiovascular adverso. Además, existe la teoría de que las diferencias en la capacidad de coagulación de la sangre pueden explicar la diferencia observada en la aparición de la enfermedad cardíaca antes y después de la menopausia.

40

45

El esqueleto se encuentra en un proceso continuo de degeneración y regeneración ósea en una interacción cuidadosamente regulada entre las células óseas. Estas células se ven directamente influidas por el estrógeno. La deficiencia de estrógenos da como resultado una pérdida de estructura ósea y la disminución de la resistencia ósea. La rápida pérdida de masa ósea durante el año inmediatamente posterior a la menopausia conduce a la osteoporosis posmenopáusica y a un mayor riesgo de fracturas.

50

La deficiencia de estrógenos es también una de las causas de los cambios degenerativos en el sistema nervioso central y puede conducir a la enfermedad de Alzheimer (EA) y al deterioro cognitivo. Pruebas recientes sugieren una asociación entre estrógenos, menopausia y cognición. Más concretamente, se ha notificado que el tratamiento estrogénico sustitutivo y el uso de estrógenos en las mujeres puede prevenir el desarrollo de la EA y mejorar la función cognitiva.

55

60

Frecuentemente se prescribe el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) - más concretamente el tratamiento estrogénico sustitutivo (TES) - para abordar los problemas médicos asociados con la menopausia y también para ayudar a impedir la osteoporosis y las complicaciones cardiovasculares primarias (tal como la enfermedad arterial coronaria), tanto en de manera preventiva como terapéutica. Como tal, el THS se considera un tratamiento médico para prolongar la longevidad media de las mujeres posmenopáusicas y proporcionar una mejor calidad de vida.

65

El TES alivia eficazmente los síntomas del climaterio y los síntomas urogenitales y ha demostrado tener ciertos beneficios en la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardíaca en mujeres posmenopáusicas. Los informes clínicos han demostrado que el TES reduce las tasas de ataque cardíaco y las tasas de mortalidad en las poblaciones que recibieron TES frente a poblaciones similares que no recibieron TES. El TES iniciado poco después de la menopausia también puede ayudar a mantener la masa ósea durante varios años. Investigaciones controladas han demostrado que el tratamiento con TES tiene un efecto positivo, incluso en mujeres mayores de hasta 75 años de edad.

Sin embargo, existen numerosos efectos indeseables asociados con el TES que reducen el cumplimiento del paciente. El tromboembolismo venoso, la enfermedad de la vesícula biliar, la reanudación de las menstruaciones, la mastodinia y un posible aumento del riesgo de desarrollar cáncer uterino y/o cáncer de mama son los riesgos asociados con el TES. Hasta un 30% de las mujeres a las que se receta TES no obtienen la receta y la tasa de abandono del TES es de entre un 38% y un 70%, con las consiguientes cuestiones de seguridad y efectos adversos (hinchazón y metrorragia) las razones más importantes para la interrupción.

Se ha diseñado y desarrollado una nueva clase de agentes farmacológicos conocidos como moduladores selectivos de los receptores de estrógenos o SERM, como alternativa al THS. El raloxifeno, un SERM benzotiofeno no esteroideo es comercializado en los EE.UU. y Europa para prevenir y tratar la osteoporosis con la marca comercial de Evista®. El raloxifeno ha demostrado reducir la osteopenia y prevenir las fracturas sin estimular de maneja negativa el endometrio y el tejido mamario, aunque el raloxifeno es algo menos eficaz que el TES para la protección frente a la osteopenia. El raloxifeno es único y difiere significativamente del TES en que no estimula el endometrio y tiene el potencial para prevenir el cáncer de mama. El raloxifeno ha demostrado también efectos agonistas estrogénicos beneficiosos sobre factores de riesgo cardiovascular, más concretamente a través de una disminución rápida y sostenida de los niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad y totales en pacientes tratados con raloxifeno. Además, el raloxifeno ha demostrado reducir la concentración plasmática de homocisteína, un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis y la enfermedad tromboembólica.

Sin embargo, se ha notificado que el raloxifeno empeora los síntomas asociados con la menopausia, tales como los sofocos y la sequedad vaginal y no mejora la función cognitiva en los pacientes mayores. Las pacientes que toman raloxifeno han notificado mayores tasas de sofocos en comparación con las que siguieron un TES o tomaron placebo y más calambres en las piernas que las que tomaron placebo, aunque las mujeres que siguieron un TES tuvieron una mayor incidencia de sangrado vaginal y molestias en las mamas que las que tomaron raloxifeno o placebo.

Hasta el momento, ni el raloxifeno ni ninguno de los demás compuestos SERM disponibles actualmente han demostrado tener la capacidad de proporcionar todos los beneficios del TES disponible actualmente, tales como controlar el síndrome posmenopáusicico y prevenir la EA, sin provocar efectos secundarios adversos tales como el aumento del riesgo de cáncer de endometrio y cáncer de mama y de sangrado. Por lo tanto, existe la necesidad de compuestos que sean moduladores selectivos de receptores de estrógenos y que proporcionen todos los beneficios del TES abordando al mismo tiempo las afecciones o trastornos cognitivos, urogenitales y vasomotores asociados con la disminución en los estrógenos sistémicos asociada con la menopausia.

Los andrógenos son las hormonas esteroideas anabolizantes de los animales, que controlan la masa muscular y ósea, la maduración del sistema reproductor, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y el mantenimiento de la fertilidad en el varón. En las mujeres, la testosterona se convierte en estrógeno en la mayoría de los tejidos diana, pero los andrógenos mismos pueden desempeñar un papel en la fisiología femenina normal, por ejemplo, en el cerebro. El principal andrógeno que se encuentra en el suero es la testosterona y este es el compuesto eficaz en tejidos tales como los testículos y la pituitaria. En la próstata y la piel, la testosterona es convertida en dihidrotestosterona (DHT) por la acción de la 5 $\alpha$ -reductasa. La DHT es un andrógeno más potente que la testosterona ya que se une con más fuerza al receptor de andrógenos.

Al igual que todas las hormonas esteroideas, los andrógenos se unen a un receptor específico dentro de las células de los tejidos diana, en este caso el receptor de andrógenos. Este es un miembro de la familia de factores de transcripción de receptores nucleares. La unión del andrógeno al receptor lo activa y hace que se una a los sitios de unión a ADN adyacentes a los genes diana. A partir de ahí, interactúa con proteínas coactivadoras y factores de transcripción básicos para regular la expresión del gen. Por lo tanto, por medio de su receptor, los andrógenos provocan cambios en la expresión génica en las células. Estos cambios tienen, en última instancia, consecuencias en el rendimiento metabólico, la diferenciación o la proliferación de la célula que son visibles en la fisiología del tejido diana.

Aunque se han empleado clínicamente durante algún tiempo moduladores de la función del receptor de andrógenos, tanto los compuestos esteroideos (Basaria, S., Wahlstrom, J.T., Dobs, A.S., J. Clin. Endocrinol. Metab. (2001), 86, págs. 5108-5117; Shahidi, N.T., Clin. Therapeutics, (2001), 23, págs. 1355-1390) como los no esteroideos (Newling, D.W., Br. J. Urol., 1996, 77 (6), págs. 776-784) tienen tendencias significativas relacionadas con sus parámetros farmacológicos, incluidas la ginecomastia, la sensibilidad mamaria y la hepatotoxicidad. Además, se han observado interacciones entre medicamentos en los pacientes que reciben tratamiento

anticoagulante con cumarinas. Finalmente, los pacientes con sensibilidad a la anilina podrían verse afectados por los metabolitos de los antiandrógenos no esteroideos.

Los antagonistas y agonistas no esteroideos del receptor de andrógenos son útiles en el tratamiento de diversos trastornos y enfermedades. Más concretamente, los agonistas del receptor de andrógenos podrían emplearse en el tratamiento del cáncer de próstata, la hiperplasia prostática benigna, el hirsutismo en mujeres, la alopecia, la anorexia nerviosa, el cáncer de mama y el acné. Los antagonistas del receptor de andrógenos podrían emplearse en la anticoncepción masculina, la mejora del rendimiento masculino, así como en el tratamiento del cáncer, el SIDA, la caquexia y otros trastornos.

La progesterona desempeña un papel importante en el funcionamiento y la salud reproductiva. Sus efectos sobre, por ejemplo, el útero, las mamas, el cuello uterino y la unidad hipotálamo-pituitaria están bien establecidos. Las acciones de la progesterona así como los antagonistas de la progesterona están mediadas por el receptor de progesterona (RP). En la célula diana, la progesterona produce un cambio espectacular en la conformación del RP que está asociado con la transformación del RP desde una forma de no unión al ADN a una en la que se unirá al ADN. Esta transformación va acompañada de una pérdida de dimerización y proteínas de choque térmico asociadas. A continuación, el dímero RP activado se une a secuencias específicas de ADN dentro de la región promotora de los genes sensibles a progesterona. Se cree que el RP unido a agonista activa la transcripción mediante la asociación con los coactivadores, que actúan como factores puente entre el receptor y la maquinaria general de transcripción. Esto va seguido de aumentos de la velocidad de transcripción que producen efectos agonistas a nivel celular y tisular. Estos ligandos de los receptores de progesterona presentan un espectro de actividad que va desde los antagonistas puros hasta los agonistas/antagonistas mixtos.

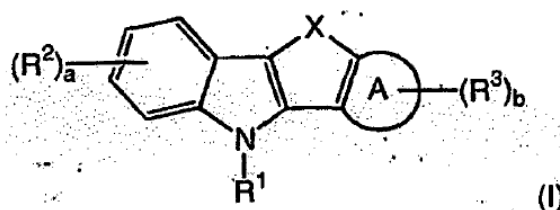
En 1982, se comunicó el descubrimiento de compuestos que se unían al receptor de progesterona, antagonizaban los efectos de los receptores de progesterona y antagonizaban los efectos de la progesterona. Aunque compuestos tales como los estrógenos y determinados inhibidores de enzimas pueden prevenir los efectos fisiológicos de la progesterona endógena, el término "antiprogestina" se limita a aquellos compuestos que se unen al receptor de progestina. Un informe del Institute of Medicine (Donaldson, Molly S.; Dorflinger, L.; Brown, Sarah S.; Benét, Leslie Z., editores, *Clinical Applications of Mifepristone (RU 486) and Other antiprogestins*, Committee on antiprogestins: Assessing the science, Institute of medicine, National Academy Press, 1993) resumía varias afecciones médicas relacionadas con el efecto de las antiprogestinas. En vista del papel central de la progesterona en la reproducción, no es sorprendente que las antiprogestinas desempeñasen un papel en el control de la fecundidad, incluida la anticoncepción, la inducción de la menstruación y la interrupción médica del embarazo, pero existen muchos otros usos potenciales que han sido apoyados por pequeños estudios clínicos o preclínicos, tal como el trabajo de parto y el parto; el tratamiento de los leiomiomas uterinos (fibroides), el tratamiento de la endometriosis; el THS; los cánceres de mama; la anticoncepción masculina, etc.

Los efectos y usos de los agonistas de progesterona han sido bien establecidos. Además, se ha demostrado recientemente que determinados compuestos estructuralmente relacionados con las antiprogestinas conocidas tienen actividad agonista en determinados sistemas biológicos (por ejemplo, los clásicos efectos de la progestina en el útero de conejo inmaduro estimulado con estrógenos; véase C.E. Cook *et al.*, *Life Sciences*, 52, 155-162 (1993)). Tales compuestos son agonistas parciales en sistemas receptores derivados de células humanas, en los que se unen a un sitio distinto de los sitios de progestina y de antiprogestina (Wagner *et al.*, *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 algunos de los efectos de la progesterona (agonistas), antagonizan estos efectos (antagonistas, antiprogestinas) o presentan efectos mixtos (agonistas parciales o agonistas/antagonistas mixtos), conocidos como moduladores de los receptores de progesterona (MRP) pueden ser útiles en el tratamiento de diversas patologías y afecciones. Se han utilizado agonistas de RP en anticonceptivos femeninos y en el tratamiento hormonal posmenopáusico. Estudios recientes en mujeres y primates no humanos demuestran que los antagonistas de RP también pueden tener potencial como agentes anticonceptivos y para tratar diversas enfermedades ginecológicas y obstétricas, incluidos los fibroides, la endometriosis y, posiblemente, los cánceres hormonodependientes. Los antagonistas y agonistas de RP disponibles clínicamente son compuestos esteroideos y con frecuencia ocasionan diversos efectos secundarios debido a su interacción funcional con otros receptores de esteroides. Recientemente, han surgido numerosos esteroideos agonistas y antagonistas de RP no esteroideos selectivos de receptor. Los antagonistas de RP no esteroideos, al ser estructuralmente distintos de la clase de los esteroides, pueden tener un mayor potencial para la selectividad frente a otros receptores de esteroides.

## Resumen de la invención

La presente invención se refiere a los compuestos definidos en las reivindicaciones 1 y 2. También se describe un compuesto de fórmula (I).



en la que

X está seleccionado del grupo que consiste en -O-, -S y  $\text{NR}^{\text{A}}$ ; en la que  $\text{R}^{\text{A}}$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , -C(O)-alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ - $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$  y  $-\text{L}^1-\text{R}^4-(\text{L}^2)_{\text{C}}-\text{R}^5$ ;

15  $\text{R}^1$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , -C(O)-alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ - $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$  y  $-\text{L}^1-\text{R}^4-(\text{L}^2)_{\text{C}}-\text{R}^5$ ;



25 es una estructura de anillo aromático, parcialmente insaturado o saturado de cinco a siete miembros, que contiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de entre O, N o S; en la que el(los) heteroátomo(s) no es(son) el(los) átomo(s) puente;

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

30  $\text{R}^2$  está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, carboxi, oxo, ciano, nitro, amino, alquilamino  $\text{C}_{1-4}$ , di(alquil  $\text{C}_{1-4}$ )amino, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , alquilo  $\text{C}_{1-4}$  halogenado, -O-aralquilo, -C(O)-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , -C(O)O-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , -OC(O)-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , -O-SO<sub>2</sub>-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , -O-SO<sub>2</sub>-(alquilo  $\text{C}_{1-4}$  halogenado) y -O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(t-butilo);

b es un número entero seleccionado de entre 0 a 2;

35  $\text{R}^3$  está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, carboxi, oxo, ciano, nitro, amino, alquilamino  $\text{C}_{1-4}$ , di(alquil  $\text{C}_{1-4}$ )amino, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , alquilo  $\text{C}_{1-4}$  halogenado, -O-aralquilo, -C(O)-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , -C(O)O-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , -OC(O)-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , -O-SO<sub>2</sub>-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , -O-SO<sub>2</sub>-(alquilo  $\text{C}_{1-4}$  halogenado) y -O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(t-butilo);

$\text{L}^1$  está seleccionado del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>- y -C(O)-;

$\text{R}^4$  está seleccionado del 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 entre 0 a 1;

40  $\text{L}^2$  está seleccionado del grupo que consiste en -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ -, -alqueno  $\text{C}_{2-4}$ -, -O-alquilo  $\text{C}_{1-3}$ -, -S-alquilo  $\text{C}_{1-3}$ - y - $\text{NR}^{\text{B}}$ -alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ;

en la que  $\text{R}^{\text{B}}$  está seleccionado de entre hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

45  $\text{R}^5$  está seleccionado del grupo que consiste en - $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$ -, -C(O)-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ -, -CO<sub>2</sub>H-, -C(O)O-alquilo  $\text{C}_{1-4}$  y -OC(O)-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

en la que  $\text{R}^{\text{C}}$  y  $\text{R}^{\text{D}}$  están seleccionados independientemente de entre hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ; como alternativa,  $\text{R}^{\text{C}}$  y  $\text{R}^{\text{D}}$  se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo aromático, parcialmente aromático o saturado de cinco a siete miembros; en la que la estructura de anillo contiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, N o S;

siempre que, además,  $\text{R}^{\text{A}}$  y  $\text{R}^1$  no sean cada uno  $-\text{L}^1-\text{R}^4-(\text{L}^2)_{\text{C}}-\text{R}^5$ ;

50 siempre que, además, cuando a sea 0 y b sea 0; entonces uno de entre  $\text{R}^{\text{A}}$  o  $\text{R}^1$  sea  $-\text{L}^1-\text{R}^4-(\text{L}^2)_{\text{C}}-\text{R}^5$ ;

siempre que, además, cuando  $\text{R}^1$  sea hidrógeno; y



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

siempre que, además, cuando X sea -NH- o N(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ );  $\text{R}^1$  sea hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; a sea de 0 a 1;  $\text{R}^2$  sea halógeno o -C(O)OC<sub>1-4</sub>; b sea 1; y  $\text{R}^3$  sea halógeno o -C(O)O-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ; entonces

65

5



10 sea distinto de fenilo;  
siempre que, además, cuando X sea -O-; R<sup>1</sup> sea hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

15



20 sea fenilo; a sea de 0 a 1; b sea de 0 a 1; y al menos uno de entre a o b sea 1; entonces al menos uno de entre R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> sea distinto de halógeno, ciano, nitro, carboxi o -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>;  
siempre que, además, cuando X sea -O-;

25



30 sea fenilo; a sea 0; y b sea 0; entonces R<sup>1</sup> sea distinto de -alquilo C<sub>1-4</sub>-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> o -alquilo C<sub>1-4</sub>-piperidinilo;  
siempre que, además, cuando X sea -O-; R<sup>1</sup> sea hidrógeno;

35



40 sea piridilo o tienilo; a sea 0; y b sea de 1 a 2; entonces R<sup>2</sup> sea distinto de oxo, halógeno o -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>;  
siempre que, además, cuando X sea -O-; R<sup>1</sup> sea hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

45



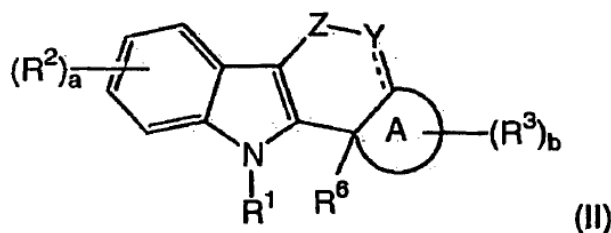
50 sea pirrolilo; a sea 0; y b sea 1 ó 2; entonces R<sup>2</sup> sea distinto de alquilo C<sub>1-4</sub> o -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>;  
siempre que, además, cuando X sea -S-; R<sup>1</sup> sea hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilo C<sub>1-4</sub>-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1-4</sub>-piperidinilo, -alquilo C<sub>1-4</sub>-pirrolidinilo o -alquilo C<sub>1-4</sub>-morfolinilo;

55



60 sea fenilo; a sea de 0 a 2; y b sea de 0 a 2; entonces al menos uno de entre R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> sea distinto de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, nitro, amino o -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>;  
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

65 También se describen compuestos de fórmula (II).



en la que

Y está seleccionado del grupo que consiste en -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N=, -NH- y -N(CH<sub>3</sub>)-; y Z está seleccionado del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- y -CH(OH)-;

como alternativa, Y es -CH<sub>2</sub>-; y Z está seleccionado del grupo que consiste en -O-, -S-, -SO- y -SO<sub>2</sub>-;

como alternativa, Y es -CH=; y Z está seleccionado del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S-, -SO- y -SO<sub>2</sub>-;

como alternativa, Y está seleccionado del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S-, -SO- y -SO<sub>2</sub>-; y Z está seleccionado del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH=CH-;

----- representa un doble enlace opcional;

R<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilo C<sub>1-4</sub>-NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup> y -L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-(L<sup>2</sup>)<sub>C</sub>-R<sup>5</sup>;



30 es una estructura de anillo aromático, parcialmente insaturado o saturado, de cinco a siete miembros, que contiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de entre O, N o S; en la que el(los) heteroátomo(s) no es(son) el(los) átomo(s) puente;

R<sup>6</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y CF<sub>3</sub>;

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

35 R<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado, -O-aralquilo, -C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado) y -O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(t-butilo);

b es un número entero seleccionado de entre 0 a 2;

40 R<sup>3</sup> está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado, -O-aralquilo, -C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado) y -O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(t-butilo);

L<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>- y -C(O)-;

R<sup>4</sup> está seleccionado del grupo que consiste en un anillo de cinco a seis miembros y un heteroarilo de cinco a seis miembros;

45 c es un número entero seleccionado de entre 0 a 1;

L<sup>2</sup> está seleccionado del grupo que consiste en -alquilo C<sub>1-4</sub>-, -alqueno C<sub>2-4</sub>-, -O-alquilo C<sub>1-3</sub>-, -S-alquilo C<sub>1-3</sub>- y -NR<sup>B</sup>-alquilo C<sub>1-3</sub>-;

en la que R<sup>B</sup> está seleccionado de entre hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

50 R<sup>5</sup> está seleccionado del grupo que consiste en -NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>-, -C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>-, -CO<sub>2</sub>H-, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub> y -OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>;

en la que R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> están seleccionados independientemente de entre hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; como alternativa, R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo aromático, parcialmente aromático o saturado de cinco a siete miembros; en la que la estructura de anillo contiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, N o S;

55 siempre que cuando R<sup>1</sup> sea hidrógeno o metilo; R<sup>6</sup> sea hidrógeno; y



sea fenilo, piridilo o tienilo; entonces al menos uno de entre A o B sea distinto de 0;

siempre que, además, cuando Y sea -NH-; Z sea -CH<sub>2</sub>-; R<sup>1</sup> sea hidrógeno, R<sup>6</sup> sea hidrógeno, a sea 1, R<sup>2</sup> sea metilo; b sea de 0 a 1; y R<sup>3</sup> sea halógeno o metoxi; entonces

65

5



sea distinto de 2-piridilo;  
siempre que, además, cuando Y sea  $-N(CH_3)-$ ; Z sea  $-C(CH_3)_2-$ ;  $R^1$  sea metilo,  $R^6$  sea hidrógeno; a sea 0; b sea 1; y  $R^3$  sea hidroxilo; entonces

10

15



sea distinto de fenilo;  
siempre que, además, cuando Y sea  $-CH_2-$ ; Z sea  $-O-$ ;  $R^6$  sea hidrógeno; a sea 0; b sea 0; y

20

25



sea fenilo; entonces  $R^1$  sea distinto de alquilo  $C_{1-4}$  o  $-C(O)-$ alquilo  $C_{1-3}$ ;  
siempre que, además, cuando Y sea  $-CH_2-$ ; Z sea  $-O-$ ;  $R^1$  sea hidrógeno;  $R^6$  sea hidrógeno;

30



35

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

40



45

sea fenilo; a sea 1; y b sea 0; entonces  $R^2$  sea distinto de halógeno;  
siempre que, además, cuando Y sea  $-CH_2-$ ; Z sea  $-CH_2CH_2-$ ;  $R^1$  sea hidrógeno,  $R^6$  sea hidrógeno;

50



55

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

60



sea tienilo; a sea 0; y b sea 1; entonces  $R^3$  sea distinto de alquilo  $C_{1-4}$ ;  
siempre que, además, cuando Y sea  $-CH_2-$ ; Z sea  $-CH_2CH_2-$ ;  $R^1$  sea hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ ;  $R^6$  sea hidrógeno;

65





5 sea fenilo; a sea 1;  $R^2$  sea nitro; y b sea 2; entonces al menos un  $R^3$  sea distinto de alcoxi  $C_{1-4}$ ; siempre que, además, 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



10 sea distinto de fenilo; siempre que, además, cuando Y sea -O-; Z sea  $-CH_2CH_2-$ ;  $R^1$  sea hidrógeno;  $R^6$  sea hidrógeno;



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  $C_{1-4}$ ; siempre que, además, cuando Y sea -O-; Z sea  $-CH_2CH_2-$ ;  $R^6$  sea hidrógeno;



30 sea fenilo; a sea 1;  $R^2$  sea metilo; y b sea 0; entonces  $R^1$  sea distinto de  $-\text{alquilo } C_{1-4}-N(CH_3)_2$  o  $-\text{alquilo } C_{1-4}-(4\text{-metil-piperidinilo})$ ; siempre que, además, 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,



40 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  $C_{1-4}$ ; siempre que, además, cuando Y sea -S-; Z sea  $-CH_2CH_2-$ ;  $R^6$  sea hidrógeno;



50 sea fenilo; a sea 0; y b sea 0; entonces  $A^1$  sea distinto de  $-\text{alquilo } C_{1-4}-N(CH_3)_2$ ; siempre que, además, cuando Y sea -O-; Z sea  $-CH_2-$ ;  $R^1$  sea hidrógeno;  $R^6$  sea hidrógeno;



60 sea fenilo; a sea 1; b sea 0; entonces  $R^2$  sea distinto de alquilo  $C_{1-4}$  o alcoxi  $C_{1-4}$ ; siempre que, además, cuando Y sea -O-; Z sea  $-CH_2-$ ;  $R^1$  sea alquilo  $C_{1-4}$ ;  $R^6$  sea hidrógeno;

5



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

10



15

sea fenilo; a sea 0; b sea 1; entonces  $R^3$  sea distinto de halógeno o alquilo  $C_{14}$ ;  
siempre que, además, cuando Y sea  $-O-$ ; Z sea  $-CH_2-$ ;  $R^6$  sea hidrógeno;

20

25



30

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

35



40

sea fenilo; a sea 0; y b sea 1; entonces  $R^3$  sea distinto de halógeno;  
siempre que, además, cuando Y sea  $-S-$ ; Z sea  $-CH_2-$ ;  $R^1$  sea hidrógeno;  $R^6$  sea hidrógeno;

45



50

sea fenilo; a sea 1; y b sea 0; entonces  $R^2$  sea distinto de halógeno, alquilo  $C_{14}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , carboxi, trifluorometilo o  $-C(O)O$ -alquilo  $C_{1-4}$ ;  
siempre que, además, cuando Y sea  $-S-$ ; Z sea  $-CH_2-$ ;  $R^1$  sea hidrógeno;  $R^6$  sea hidrógeno;

55

60



65

sea fenilo; a sea 2; y b sea 0; entonces los dos grupos  $R^2$  se seleccionen para ser distintos de (halógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ), (hidroxi y alquilo  $C_{1-4}$ ), (alquilo  $C_{14}$  y alquilo  $C_{1-4}$ ), (alquilo  $C_{1-4}$  y alcoxi  $C_{1-4}$ ) o (halógeno y halógeno);  
siempre que, además, cuando Y sea  $-S-$ ,  $-SO-$  o  $-SO_2-$ ; Z sea  $-CH_2-$ ;  $R^1$  sea hidrógeno;  $R^6$  sea hidrógeno;

5



10 sea fenilo; a sea 0; y b sea 1; entonces  $R^3$  sea distinto de halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , trifluorometilo, nitro o amino; siempre que, además, cuando Y sea -S-; Z sea  $-CH_2-$ ;  $R^1$  sea hidrógeno;  $R^6$  sea hidrógeno;

15



20 sea fenilo; a sea 1;  $R^2$  sea alquilo  $C_{1-4}$  o halógeno; y b sea 1; entonces  $R^3$  sea distinto de halógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ; siempre que, además, cuando Y sea -S-; Z sea  $-CH_2-$ ;  $R^1$  sea hidrógeno;  $R^6$  sea hidrógeno;

25



30 sea fenilo; a sea 1;  $R^2$  sea  $-C(O)O-$ alquilo  $C_{1-4}$ ; y b sea 1; entonces  $R^3$  sea distinto de alquilo  $C_{1-4}$ ; siempre que, además, cuando Y sea  $-SO_2-$ ; Z sea  $-CH_2-$ ;  $R^1$  sea hidrógeno;  $R^6$  sea hidrógeno;

35



40 sea fenilo; a sea 1; y b sea 0; entonces  $R^2$  sea distinto de carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$  o  $-C(O)O-$ alquilo  $C_{1-4}$ ; siempre que, además, cuando Y sea -S-,  $-SO-$  o  $-SO_2-$ ; Z sea  $-CH_2-$ ;  $R^1$  sea alquilo  $C_{1-4}$ ;  $R^6$  sea hidrógeno,

45



50 sea fenilo; a sea 1; y b sea 0; entonces  $R^2$  sea distinto de carboxi o  $-C(O)O-$ alquilo  $C_{1-4}$ ; siempre que, además, cuando Y sea -S-,  $-SO-$  o  $-SO_2-$ ; Z sea  $-CH_2-$ ;  $R^6$  sea hidrógeno;

55



60 sea fenilo, a sea 0; y b sea 0; entonces  $R^1$  sea distinto de  $-alquilo C_{1-4}-N(CH_3)_2$ ; siempre que, además, cuando Y sea -S-; Z  $-CH_2-$ ;  $R^1$  sea hidrógeno;  $R^6$  sea hidrógeno; a sea 1;  $R^2$  sea halógeno o alcoxi  $C_{1-4}$ ; b sea 1; y  $R^3$  sea alquilo  $C_{1-4}$ ; entonces

65

5



10 sea distinto de ciclopentilo o 2-piridilo;  
siempre que, además, cuando Y sea -S-; Z-CH<sub>2</sub>-; R<sup>1</sup> sea hidrógeno; R<sup>6</sup> sea hidrógeno; a sea 0; b sea 1; y R<sup>3</sup> sea alquilo C<sub>1-4</sub>; entonces

15



20 sea distinto de 2-piridilo;  
siempre que, además, cuando Y sea -S-; Z-CH<sub>2</sub>-; R<sup>1</sup> sea hidrógeno; R<sup>6</sup> sea hidrógeno; a sea 1; R<sup>2</sup> sea halógeno o alcoxi C<sub>1-4</sub>; entonces

25



30

35 sea distinto de 2-piridilo;  
siempre que, además, cuando Y sea -S-; Z-CH<sub>2</sub>-; R<sup>1</sup> sea hidrógeno; R<sup>6</sup> sea hidrógeno; a sea 0; b sea 2; y cada R<sup>3</sup> sea alquilo C<sub>1-4</sub>; entonces

35

40



45 sea distinto de 2-tienilo;  
siempre que, además, cuando Y sea -S-; Z sea -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-; R<sup>1</sup> sea hidrógeno; R<sup>6</sup> sea hidrógeno; a sea 0; b sea 2; un R<sup>3</sup> sea alquilo C<sub>1-4</sub> y el otro R<sup>3</sup> sea oxo; entonces

50



55 sea distinto de 3-pirrolidinilo;  
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

60

Es ilustrativa de la invención una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos definidos en las reivindicaciones 1-2 descritas. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica preparada mezclando cualquiera de los compuestos definidos en las reivindicaciones 1-2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ilustra la invención un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos definidos en las reivindicaciones 1-2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65

Los compuestos y las composiciones de la invención son para su uso en métodos de tratamiento de un trastorno dependiente de uno o más receptores de hormonas sexuales esteroideas, en un sujeto que lo necesita,

que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas definidas en las reivindicaciones 1-4.

5 Los compuestos y las composiciones de la invención son para su uso en métodos de tratamiento de un trastorno dependiente de uno o más receptores de estrógenos, andrógenos o progestina, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas definidas en las reivindicaciones 1-4.

10 Los compuestos y las composiciones de la invención son para su uso en un método para tratar un trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en sofocos, sequedad vaginal, osteopenia, osteoporosis, hiperlipidemia, pérdida de funciones cognitivas, enfermedades cerebrales degenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares, hiperplasia y cánceres sensibles a hormonas (en tejidos como el de mama, endometrio y cuello uterino en las mujeres y próstata en los hombres), endometriosis, fibroides uterinos, osteoartritis, carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (HPB), hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, 15 cáncer de mama, acné, SIDA, caquexia, endometriosis (preferentemente, sin hipoestrogenismo y/u osteopenia asociada), mioma (preferentemente, sin hipoestrogenismo y/u osteopenia asociada), hemorragia disfuncional, tumores que contienen receptores de esteroides, anticoncepción masculina, anticoncepción femenina, mejora del rendimiento masculino y sustitución hormonal, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas definidas en las reivindicaciones 20 1-4.

Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos definidos en la reivindicación 1 ó 2 en la preparación de un medicamento para tratar: (a) los sofocos, (b) la sequedad vaginal, (c) la osteopenia, (d) la osteoporosis, (e) la hiperlipidemia, (f) la pérdida de funciones cognitivas, (g) las enfermedades cerebrales degenerativas, (h) las enfermedades cardiovasculares, (l) las enfermedades cerebrovasculares, (j) los cánceres sensibles a hormonas, (k) la hiperplasia sensible a hormonas, (l) la endometriosis, (m) los fibroides uterinos, (n) la osteoartritis, (o) el carcinoma de próstata, (p) la hiperplasia prostática benigna, (q) el hirsutismo, (r) la alopecia, (s) la anorexia nerviosa, (t) el cáncer de mama, (u) el acné, (v) el SIDA, (w) la caquexia, (x) la endometriosis, (y) el mioma, (z) la hemorragia disfuncional, (aa) los tumores que contienen receptores de esteroides, (bb) para la anticoncepción masculina, (cc) para la anticoncepción femenina, (dd) para la mejora del rendimiento masculino o (dd) para la sustitución hormonal en un sujeto que lo necesita.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 La presente invención se refiere a compuestos tal como se definen en las reivindicaciones 1-2.

En una forma de realización, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar trastornos modulados por los receptores de estrógenos. En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar trastornos dependientes de los receptores de estrógenos- $\alpha$  y/o estrógenos- $\beta$ . En otra forma de realización más, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar un trastorno dependiente de estrógenos seleccionado del grupo que consiste en el tratamiento y/o la prevención de trastornos asociados con la disminución de la cantidad de estrógenos, hiperplasia y cánceres sensibles a hormonas; la endometriosis, los fibroides uterinos, la osteoartritis y como agentes anticonceptivos, en solitario o en combinación con un progestágeno o antagonista de progestágeno.

Más concretamente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la prevención de una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en sofocos, sequedad vaginal, osteopenia, osteoporosis, hiperlipidemia, pérdida de funciones cognitivas, enfermedades cerebrales degenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares, cáncer o hiperplasia del tejido mamario, cáncer o hiperplasia de endometrio, cáncer o hiperplasia de cuello uterino, cáncer o hiperplasia de próstata, endometriosis, fibroides uterinos y osteoartritis, y como un agente anticonceptivo. Preferentemente, el trastorno está seleccionado del grupo que consiste en osteoporosis, sofocos, sequedad vaginal, cáncer de mama y endometriosis.

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

En una forma de realización, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de los trastornos modulados por progestina. Más concretamente, los compuestos de la presente invención son útiles como anticonceptivos, para tratar la endometriosis (preferentemente sin hipoestrogenismo y/u osteopenia asociada), el mioma (preferentemente, sin hipoestrogenismo y/u osteopenia asociada), la hemorragia disfuncional, los tumores

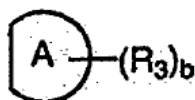
que contienen receptores de esteroides y/o como complemento de los estrógenos en el tratamiento hormonal sustitutivo.

5 En una forma de realización de la presente invención hay compuestos tal como se definen en las reivindicaciones 1 y 2 que son útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades moduladas por los receptores de estrógenos.

10 En una forma de realización de la presente invención hay compuestos tal como se definen en las reivindicaciones 1 y 2 que son útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades moduladas por los receptores de andrógenos.

15 En una forma de realización de la presente invención hay compuestos tal como se definen en las reivindicaciones 1 y 2 que son útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades moduladas por los receptores de progestina.

20 Los compuestos representativos son como figuran en las Tablas 1 a 6 que se presentan más adelante. En la medida en que los compuestos de las tablas 1-6 queden abarcados por los compuestos definidos en las reivindicaciones, la presente invención se refiere a tales compuestos. A menos que se indique otra cosa, los compuestos se prepararon como mezclas de configuración estérica (donde proceda). En las Tablas 1, 2, 3 y 4, en las que se dibuja una estructura para el grupo



30 el símbolo "~~~~" se utiliza para indicar la posición de los átomos puente. En las Tablas 4 y 6, el símbolo "====" se utiliza para indicar la presencia de un doble enlace opcional (es decir, se utiliza para indicar una insaturación opcional del enlace señalado).

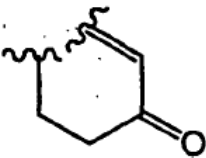
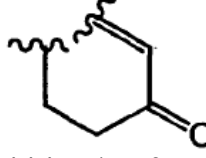
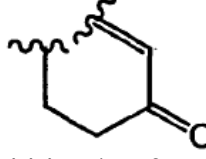
**Tabla 1: Compuestos de Fórmula (I)**

35

Nº ID	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	hidrógeno	metoxi	benciloxi
2	4-(dietilamino-etoxi)-bencil-	metoxi	benciloxi
3	4-(dietilamino-etoxi)-bencil-	metoxi	hidroxi

40  
45  
50  
55  
60  
65

**Tabla 2: Compuestos de Fórmula (II)**

Nº ID	Z	Y	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>a</sub>	A-(R <sub>3</sub> ) <sub>b</sub>
4	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	metilo	4-hidroxi	2-tienilo
5	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	metilo	4-hidroxi	2-(N-metil-pirrolil)
6	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	metilo	4-hidroxi	2-piridilo
65	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	metilo	3-metoxi	 (ciclohex-1-en-3-ona)
75	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	metilo	4-hidroxi	2-tienilo
76	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	metilo	4-hidroxi	2-(N-metil-pirrolil)
80	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	metilo	4-hidroxi	2-piridilo
91	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	metilo	4-metoxi	 (ciclohex-1-en-3-ona)
93	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	metilo	4-hidroxi	 (ciclohex-1-en-3-ona)
104	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	metilo	4-metoxi	fenilo
105	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	metilo	4-hidroxi	fenilo
109	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	metilo	3-hidroxi	2-piridilo
110	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	metilo	4-hidroxi	4-piridilo
111	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	metilo	4-hidroxi	2-pirazinilo
112	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	dimetilamino-etil-	4-hidroxi	2-piridilo
113	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	H	4-metoxi	2-(2-metil-pirazolil)
114	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	metilo	4-metoxi	2-(2-metil-pirazolil)
116	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	H	4-metoxi	2-(3-amino-pirazinil)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**Tabla 3: Compuestos de Fórmula (II)**

The chemical structure shows a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring has a nitrogen atom (N) with a substituent R<sup>1</sup>. The benzimidazole ring is fused to a benzene ring. The benzene ring has a substituent (R<sup>2</sup>)<sub>a</sub> at the 4-position. The benzimidazole ring has a substituent Z at the 2-position and a substituent Y at the 3-position. The benzimidazole ring is fused to a five-membered ring containing a nitrogen atom (N) and a substituent A. The five-membered ring has a substituent (R<sub>3</sub>)<sub>b</sub> at the 4-position.

Nº ID	Z	Y	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>a</sub>	-(R <sub>3</sub> ) <sub>b</sub>
7	-CH <sub>2</sub> -	-S-	H	a = 0	fenilo
8	-CH <sub>2</sub> -	-S-	etilo	4-hidroxi	fenilo
9	-CH <sub>2</sub> -	-S-	etilo	4-metil-carbonil-oxi-	fenilo
10	-CH <sub>2</sub> -	-S-	etilo	4-metil-sulfonil-oxi-	fenilo
11	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-trifluoro-metil-sulfonil-oxi-	fenilo
12	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-cloro	fenilo
13	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilcarbonil-	4-(t-butil-dimetil-sililoxi)-	fenilo
14	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilcarbonil-	4-hidroxi	fenilo
15	-CH <sub>2</sub> -	-S-	H	4-cloro	fenilo
16	-CH <sub>2</sub> -	-S-	H	4-fluoro	fenilo
17	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-(t-butil-carbonil-oxi)-	fenilo
18	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-(t-butil-dimetil-sililoxi)-	fenilo
19	-CH <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> -	metilo	4-(t-butil-dimetil-sililoxi)-	fenilo
20	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorobutil-sulfonil-oxi)-	fenilo
21	-CH <sub>2</sub> -	-S-	etilo	4-metoxi	fenilo
22	-CH <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> -	metilo	4-metoxi	fenilo
23	-CH <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> -	metilo	4-hidroxi	fenilo
24	-CH <sub>2</sub> -	-S-	4-(piperidinil-etoxi)-bencil-	4-hidroxi	fenilo
25	-CH <sub>2</sub> -	-S-	4-(dietilamino-etoxi)-bencil-	4-(t-butil-dimetil-sililoxi)-	fenilo'
26	-CH <sub>2</sub> -	-S-	4-(piperidinil-etoxi)-bencil	4-(t-butil-dimetil-sililoxi)-	fenilo
27	-CH <sub>2</sub> -	-S-	H	4-metoxi	fenilo
28	-CH <sub>2</sub> -	-O-	H	4-metoxi	fenilo
29	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-metoxi	fenilo
30	-CH <sub>2</sub> -	-O-	metilo	4-metoxi	fenilo
32	-CH <sub>2</sub> -	-S-	H	4-hidroxi	fenilo
33	-CH <sub>2</sub> -	-S-	H	4-(t-butil-dimetil-sililoxi)-	fenilo
34	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-hidroxi	fenilo
35	-CH <sub>2</sub> -	-O-	metilcarbonil-	4-metoxi	fenilo
38	-CH <sub>2</sub> -	-O-	H	4-metoxi	3-(benciloxi)-fenilo
39	-CH <sub>2</sub> -	-S-	4-(dietilamino etoxi)-bencil	4-metoxi	fenilo
40	-CH <sub>2</sub> -	-O-	4-(dietilamino-etoxi)-bencil	4-metoxi	fenilo
41	-CH <sub>2</sub> -	-S-	hidroxi	4-metoxi	fenilo
42	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-metilo	fenilo
43	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	a = 0	fenilo
44	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-fluoro	fenilo
45	-CH <sub>2</sub> -	-S-	H	4-metoxi	3-(metoxi)-fenilo
46	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-metoxi	3-(metoxi)-fenilo
47	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-metoxi	3-(hidroxi)-fenilo
48	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-hidroxi	3-(hidroxi)-fenilo
49	-CH <sub>2</sub> -	-S-	H	4-hidroxi	3-(hidroxi)-fenilo



ES 2 446 044 T3

	50	-CH <sub>2</sub> -	-S-	4-(dietilamino-etoxi)- bencil	4-hidroxi	fenilo
5	51	-CH <sub>2</sub> -	-SO-	metilo	4-(t-butil-dimetil-sililoxi)-	fenilo
	52	-CH <sub>2</sub> -	-SO-	metilo	4-hidroxi	fenilo
	53	-CH(OH)-	-S-	metilo	4-hidroxi	fenilo
	54	-CH <sub>2</sub> -	-SO-	metilo	4-metoxi	fenilo
	55	-CH <sub>2</sub> -	-SO-	H	4-metoxi	fenilo
10	57	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-bromo	fenilo
	59	-CH <sub>2</sub> -	-O-	4-(metil-carboniloxi)- fenil-carbonil-	4-metoxi	fenilo
	61	-CH <sub>2</sub> -	-S-	4-(piperidinil-etoxi)- bencil	4-metoxi	fenilo
15	63	-CH(OH)-	-O-	metilo	4-metoxi	fenilo
	66	-CH <sub>2</sub> -	-O-	H	4-fluoro	fenilo
	67	-CH <sub>2</sub> -	-O-	H	4-bromo	fenilo
	68	-CH <sub>2</sub> -	-O-	metilo	4-fluoro	fenilo
	69	-CH <sub>2</sub> -	-O-	metilo	4-bromo	fenilo
20	70	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	-O-	metilo	4-hidroxi	3-(hidroxi)-fenilo
	72	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-hidroxi	3-(carboxi)-fenilo
	73	-CH <sub>2</sub> -	-O-	metilo	a = 0	fenilo
	74	-CH <sub>2</sub> -	-O-	metilo	4-carboxi	fenilo
	77	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-ciano	fenilo
25	78	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-hidroxi	4-(bromo)-fenilo
	79	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-hidroxi	4-(fluoro)-fenilo
	81	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-metoxi	2-piridilo
	82	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-hidroxi	2-piridilo
30	83	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	2-hidroxi	3-(fluoro)-fenilo
	84	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-hidroxi	3-(bromo)-fenilo
	85	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-hidroxi	3-(fluoro)-fenilo
	86	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-hidroxi	3-(trifluorometil)-fenilo
35	87	-CH <sub>2</sub> -	-S-	4-(dietilamino-etoxi)- bencil-	4-(t-butil-carbonil-oxi)-	fenilo
	88	-CH <sub>2</sub> -	-S-	dimetilamino-etil-	4-hidroxi	fenilo
	89	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-fluoro	3-(fluoro)-fenilo
	94	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-metoxi-carbonil	fenilo
	95	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-carboxi	fenilo
40	96	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	-S-	H	4-metoxi	3-(metoxi)-fenilo
	97	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-metoxi	3-(metoxi)-fenilo
	98	-CH <sub>2</sub> -	-S-	H	4-(t-butil-dimetil-sililoxi)-	3-(t-butil-dimetil-sililoxi)- fenilo
45	99	-CH <sub>2</sub> -	-S-	H	4-(t-butil-carbonil-oxi)-	fenilo
	100	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	3-hidroxi	fenilo
	101	-CH <sub>2</sub> -	-S-	H	4-hidroxi	2-piridilo
	102	-CH <sub>2</sub> -	-S-	H	4-metoxi	2-piridilo
	103	-CH <sub>2</sub> -	-S-	metilo	4-metoxi	2-(2-metil-piridil)
50	36	-S-	CH <sub>2</sub> -	metilo	4-metoxi	fenilo
	37	-S	-CH <sub>2</sub> -metilo	4-hidroxi	fenilo	
	62	-S-	-CH <sub>2</sub> -	4-(piperidinil-etoxi)- fenilocarbonil-	4-metoxi	fenilo

55

60

65

**Tabla 4: Compuestos de Fórmula (II)**

N° ID	Z	Y	R <sup>6</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>a</sub>	A-(R <sub>3</sub> ) <sub>b</sub>
71	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	metilo	3-hidroxi	 (ciclohex-1-en-3-ona)
106	-CH <sub>2</sub> -	-CH=	metilo	4-metoxi	 (3-(3-metil-pieridin-4-ona))
134	-CH <sub>2</sub> -	-CH=	metilo	4-hidroxi	 (3-(3-metil-pieridin-4-ona))

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

**Tabla 5: Compuestos de Fórmula (II)**

N° ID	R <sup>1</sup>	Y	(R <sup>2</sup> ) <sub>a</sub>	(R <sup>3</sup> ) <sub>b</sub>
136	H	-NH-	4-metoxi	b = 0
137	H	-N(CH <sub>3</sub> )-	4-metoxi	9-metoxi
138	metilo	-N(CH <sub>3</sub> )-	4-metoxi	b = 0
139	metilo	-N(CH <sub>3</sub> )-	4-hidroxi	10-hidroxi
140	metilo	-N(CH <sub>3</sub> )-	4-hidroxi	10-metoxi
141	metilo	-N(CH <sub>3</sub> )-	4-hidroxi	b = 0

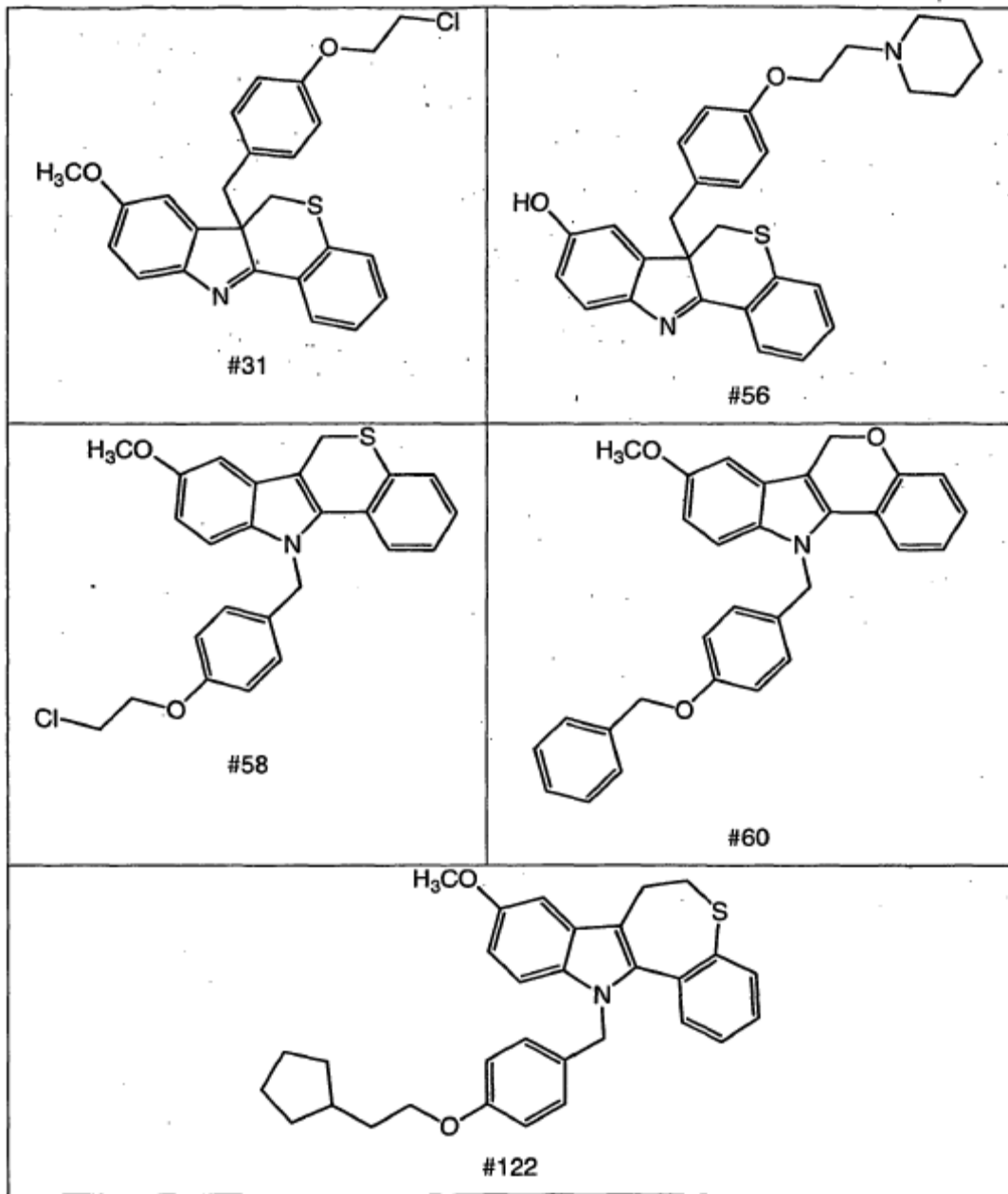
Tabla 6: Compuestos de Fórmula (II)

5

Nº ID	Y	-----	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>a</sub>	A — (R <sub>3</sub> ) <sub>b</sub>
126	-CH <sub>2</sub> -	sencillo	metilo	4-hidroxi	fenilo
127	-CH <sub>2</sub> -	sencillo	H	4-metoxi	fenilo
128	-CH <sub>2</sub> -	sencillo	metilo	4-metoxi	fenilo
120	-S-	doble	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
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-(pirroldinil-etoxi)-bencilo	4-metoxi	fenilo
130	-SO-	sencillo	H	4-metoxi	fenilo

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

Tabla 7: Subproductos y/o productos intermedios representativos

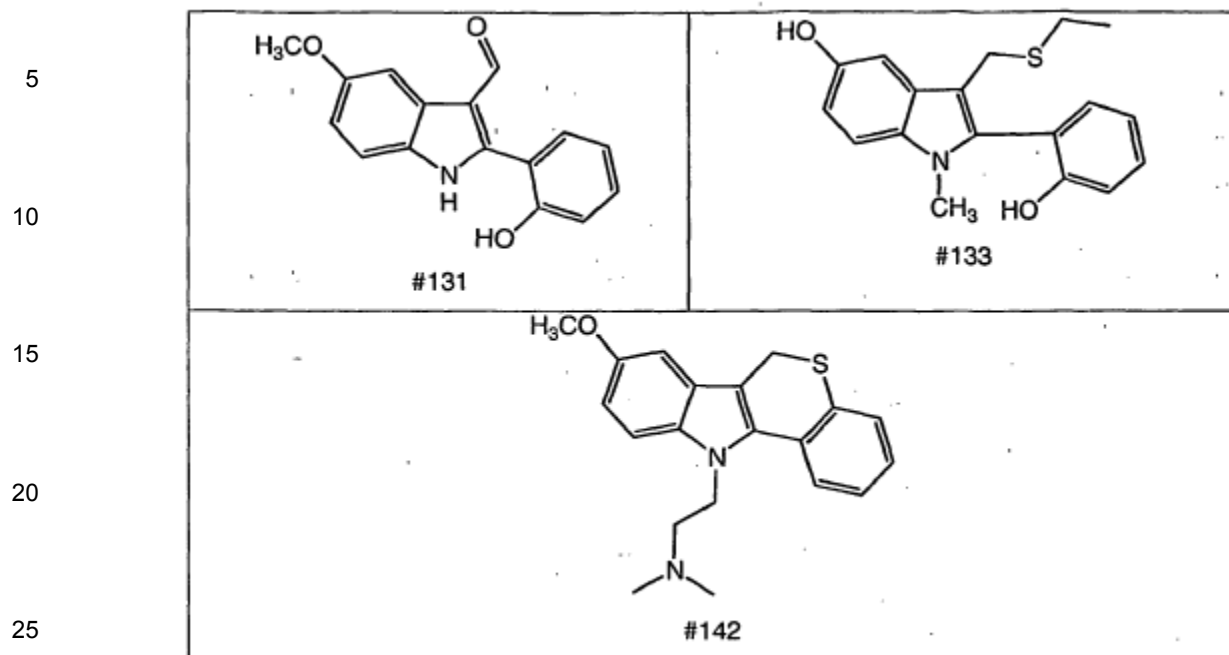


50

55

60

65



30 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "**enfermedad cerebral degenerativa**" incluirá los trastornos cognitivos, la demencia, independientemente de la causa subyacente, la enfermedad de Alzheimer, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "**enfermedad cardiovascular**" incluirá niveles elevados de lípidos en sangre, aterosclerosis coronaria, enfermedad cardíaca coronaria, y similares.

35 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "**enfermedad cerebrovascular**" incluirá flujo sanguíneo cerebral regional anómalo, daño cerebral isquémico, y similares.

40 Tal como se utiliza 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 RPA248 (Wyeth). Además, tal como se utiliza en el presente documento, los términos "**progestina**" y "**progesterona**" se utilizan indistintamente.

45 Los moduladores de los receptores de estrógenos son útiles en el tratamiento y/o la prevención de trastornos y enfermedades dependientes de uno o más receptores de estrógenos, incluidas, pero no limitados a, sofocos, sequedad vaginal, osteopenia, osteoporosis, hiperlipidemia, pérdida de funciones cognitivas, enfermedades cerebrales degenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares, cánceres sensibles a hormonas, hiperplasia (en tejidos incluido el de mama, endometrio y cuello uterino en las mujeres y próstata en los hombres), endometriosis, fibroides uterinos y osteoartritis. Los moduladores de los receptores de estrógenos son útiles adicionalmente como agentes anticonceptivos ya sea en solitario o en combinación con un progestágeno o antagonista de progestágeno.

50 Los moduladores de los receptores de andrógenos son útiles en el tratamiento y/o la prevención de trastornos y enfermedades dependientes de uno de más receptores de andrógenos incluidos, pero no limitados a, carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (HPB), hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, SIDA y caquexia. Los moduladores de los receptores de andrógenos también son útiles como anticonceptivo masculino y/o como un potenciador del rendimiento masculino.

55 Los moduladores de los receptores de progestina son útiles en el tratamiento y/o la prevención de trastornos y enfermedades dependientes del receptor de progestina, incluidos, pero no limitados a, endometriosis (preferentemente no asociada con osteopenia y/o hipostrogenismo), mioma (preferentemente no asociado con osteopenia y/o hipostrogenismo), hemorragia disfuncional. Los moduladores de los receptores de progestina son útiles adicionalmente como anticonceptivos ya sea en solitario o en combinación con uno o más moduladores de los receptores de estrógenos. Los moduladores de los receptores de progestina son además útiles adicionalmente como complemento del estrógeno en el tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres posmenopáusicas, así como en el tratamiento de tumores que contienen receptores de esteroides.

Tal como se utiliza en el presente documento, "**halógeno**" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "**alquilo**", utilizado en solitario o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, y similares. Del mismo modo, la expresión "**alquilo C<sub>1-4</sub>**" utilizada en solitario o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas que contienen 4 átomos de carbono. Por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado**" se refiere a cualquier grupo alquilo C<sub>1-4</sub> tal como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de halógeno, preferentemente sustituido con al menos un átomo de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "**alcoxi**" utilizado en solitario o como parte de un grupo sustituyente, indica un radical éter con oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada anteriormente descritos. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi, y similares. Del mismo modo, la expresión "**alcoxi C<sub>1-4</sub>**" utilizada en solitario o como parte de un grupo sustituyente, indica un radical éter con oxígeno de los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> de cadena lineal o ramificada anteriormente descritos. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "**arilo**" se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos no sustituidos tales como fenilo, naftilo, y similares.

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

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**parcialmente insaturado**", cuando se refiere a una estructura de anillo, se refiere a cualquier estructura de anillo estable que contenga al menos un enlace insaturado. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclohexenilo, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "**heteroarilo**" indica cualquier estructura de anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; o una estructura de anillo aromático bicíclico de nueve o diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que contiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de manera que el resultado sea una estructura estable.

Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, 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, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, y similares. Los grupos heteroarilo preferentes incluyen pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirazinilo, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "**heterocicloalquilo**" indica cualquier estructura de anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de cinco a siete miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que contiene opcionalmente uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S; o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o parcialmente aromático, de nueve a diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que contiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de manera que el resultado sea una estructura estable.

Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, pirrolinilo, pirrolidinilo, dioxalanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritiano, indolinilo, cromenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-dihidrobencofurilo, y similares. Los grupos heterocicloalquilo preferentes incluyen piperidinilo, morfolinilo, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, la notación "\*" indica la presencia de un centro estereogénico.

Cuando un grupo concreto está "**sustituido**" (por ejemplo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferentemente de uno a cinco sustituyentes, más preferentemente de uno a tres sustituyentes, lo más preferentemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de entre la lista de sustituyentes.

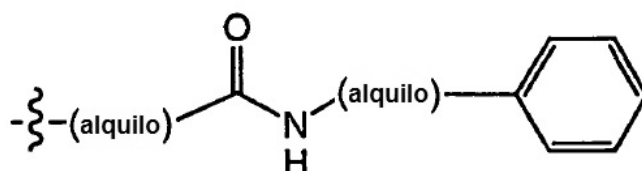
Con referencia a los sustituyentes, el término "**independientemente**" se refiere a que cuando son posibles más de uno de tales sustituyentes, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en el presente documento no están calificadas con el término "**aproximadamente**". Se entiende que se utilice explícitamente o no el término "aproximadamente", cada cantidad proporcionada en el presente documento pretende referirse al valor real dado y también pretende referirse a la aproximación a tal valor dado que se deduce razonablemente en base a la experiencia en la materia, incluidas las aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

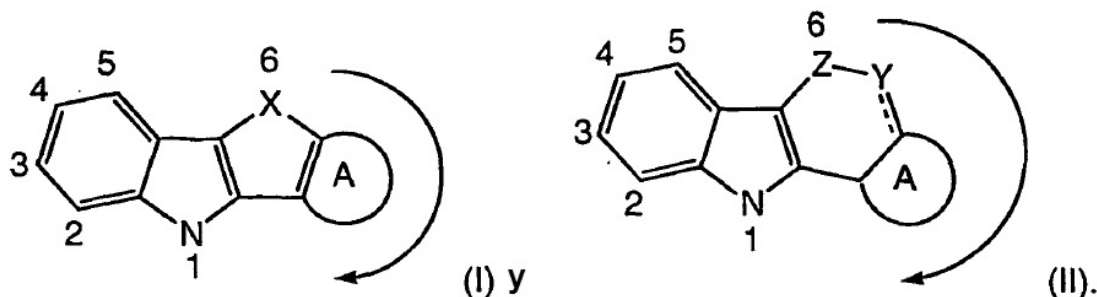
Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**grupo saliente**" se refiere a un átomo o grupo cargado o no cargado que sale durante una reacción de sustitución o de desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**grupo protector de nitrógeno**" se refiere a un grupo que puede estar unido a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de su participación en una reacción y que puede eliminarse fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, 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-ilo-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Pueden encontrarse otros grupos protectores de nitrógeno adecuados en textos tales como T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Bajo la nomenclatura convencional utilizada a lo largo de la presente descripción, se describe primero la porción terminal de la cadena lateral designada, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenilo-alquilo-amino-carbonilo-alquilo" se refiere a un grupo de fórmula



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



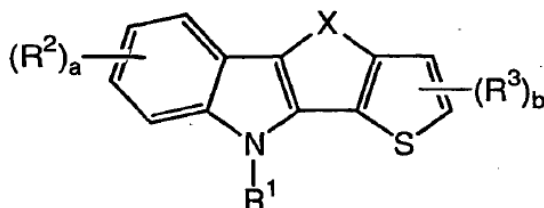
el primer átomo de carbono puente (contando en sentido horario como se ha indicado anteriormente) se indica como en la posición 1, y se sigue contando en sentido horario. Por lo tanto, por ejemplo, cuando se indica que el anillo

5



es 4-tienilo, el compuesto de fórmula (I) tendrá la siguiente estructura

15



20

Un experto en la materia reconocerá que cuando en el compuesto de fórmula (II) Y sea  $-CH=$  o  $-N=$ , entonces el símbolo  $\equiv$  representa un enlace doble. De manera similar, cuando en el compuesto de fórmula (II) Y sea distinto de  $-CH=$  o  $-N=$ , entonces el símbolo  $-$  representa un enlace sencillo.

25

Las abreviaturas utilizadas en la memoria descriptiva, especialmente en los Esquemas y Ejemplos, son las siguientes:

30

18-corona-6 =	1,4,7,10,13,16-hexaoxaxixlooctadecano
BuLi o n-BuLi =	n-butil-litio
DIPEA =	dietilisopropilamina
DMF =	N,N-dimetilformamida
DMSO =	dimetilsulfóxido
DTT =	ditiotreitól
EDTA =	ácido etilen diamino tetraacético
TES =	tratamiento estrogénico sustitutivo
Et =	etilo (es decir, $-CH_2CH_3$ )
Etl =	yoduro de etilo
EtOAc =	acetato de etilo
EtOH =	etanol
EtSH =	etiltiol
HEPES =	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin-etanosulfónico
HPLC =	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
THS =	tratamiento hormonal sustitutivo
45 KO-t-Bu o t-Bu-OK =	t-butóxido de potasio
Me =	metilo (es decir, $-CH_3$ )
Mel =	yoduro de metilo
MeOH =	metanol
50 NaBH <sub>4</sub> =	borohidruro de sodio
NaOAc =	acetato de sodio
OXONE =	sal triple de monopersulfato de potasio
PBS =	solución salina tamponada con fosfato
Piv =	pivaloilo
PivCl =	cloruro de pivaloilo
55 PPA =	ácido polifosfórico
Py.HCl =	clorhidrato de piridina
TBAF =	fluoruro de tetra(n-butil)amonio
TBS =	terc-butil-dimetil-sililo
TBSCl =	cloruro de terc-butil-dimetil-sililo
60 TEA o Et <sub>3</sub> N=	trietilamina
Tf =	triflato (es decir, $-O-SO_2-CF_3$ )
Tf <sub>2</sub> O =	anhídrido triflico
THF =	tetrahidrofurano
Tris HCl =	clorhidrato de tris[hidroximetil]aminometilo
65 TsOH =	ácido tósico



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

5 La expresión "**cantidad terapéuticamente eficaz**", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o ser humano que busca el investigador, veterinario, médico u otro especialista, que incluye aliviar los síntomas de la enfermedad o el trastorno que está siendo tratado.

10 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "**composición**" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, de manera directa o indirecta, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

15 Cuando los compuestos según la presente invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir por lo tanto como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos quedan comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales se entiende que quedan incluidos en la presente invención.  
20 Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes y se entiende que tales solvatos también quedan comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

25 Un experto en la materia reconocerá que cuando una etapa de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en diversos disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de los disolventes o sistemas de disolventes adecuados.

30 Cuando los procesos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como la cromatografía preparativa. Pueden prepararse compuestos en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes mediante técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos  
35 también pueden resolverse mediante formación de amidas o ésteres diastereoméricos, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse utilizando una columna de HPLC quiral.

40 Durante cualquiera de los procesos 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 implicadas. 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 y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos de la técnica.  
45

La presente invención incluye dentro de su alcance **profármacos** de los compuestos de la presente invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto necesario. Por lo tanto, en los compuestos de la presente invención para su uso en métodos de tratamiento, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto descrito específicamente o con un compuesto que puede no estar descrito específicamente, pero que se convierte en la compuesto especificado *in vivo* después de administrarse al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.  
50

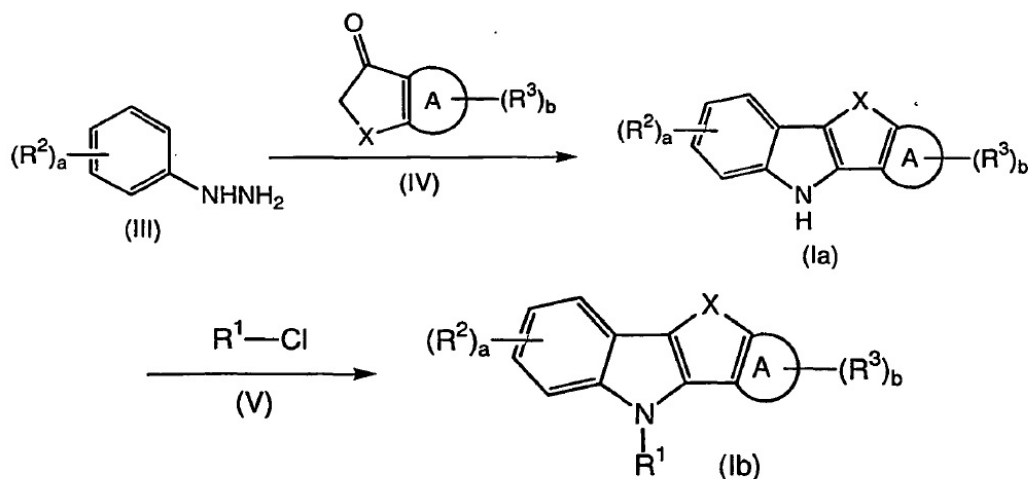
55 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "**sales farmacéuticamente aceptables**" no tóxicas. Sin embargo, pueden resultar útiles otras sales en la preparación de los compuestos según la presente invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales de los compuestos adecuadas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, 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 de los mismos adecuadas farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.  
60 Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes:  
65

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

Los ácidos y bases representativos que pueden utilizarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes:

ácidos incluidos 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 capríco, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido  $\alpha$ -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 naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-ácido 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 incluidas amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido cálcico, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según el proceso esbozado en el Esquema 1.



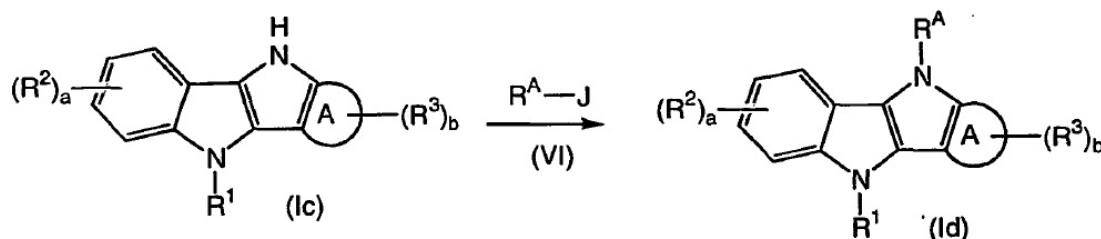
Esquema 1

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

El compuesto de fórmula (Ia) se hace reaccionar adicionalmente, de forma opcional, con un compuesto de fórmula (V) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, en presencia de una base tal como NaH, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na(alcóxido C<sub>1-4</sub>) (tal como metóxido sódico, etóxido sódico, t-butóxido sódico, y similares), K(alcóxido C<sub>1-4</sub>) (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 comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente de

reflujo, preferentemente a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente la temperatura ambiente, hasta dar el correspondiente compuesto de fórmula (Ib).

Un experto en la materia reconocerá que cuando en el compuesto de fórmula (I) X es -NR<sup>A</sup>- y R<sup>A</sup> es distinto de hidrógeno (por ejemplo, en la que R<sup>A</sup> es -L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-(L<sup>2</sup>)<sub>C</sub>-R<sup>5</sup>), el compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir del correspondiente compuesto de fórmula (I) en la que X es -NH- según el proceso esbozado en el Esquema 2.

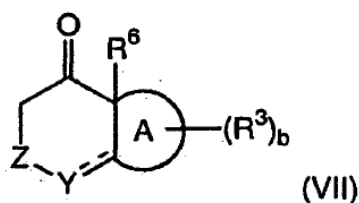


Esquema 2

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (Ic) adecuadamente sustituido, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VI) adecuadamente sustituido, en la que J es un grupo saliente tal como halógeno, tosilo, mesilo, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, en presencia de una base tal como NaH, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na(alcóxido C<sub>1-4</sub>) (tal como metóxido sódico, etóxido sódico, t-butóxido sódico, y similares), K(alcóxido C<sub>1-4</sub>) (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 comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente de reflujo, preferentemente a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente la temperatura ambiente, hasta dar el correspondiente compuesto de fórmula (Id), en la que R<sup>A</sup> es distinto de hidrógeno.

Un experto en la materia reconocerá adicionalmente que cuando en el compuesto de fórmula (I) uno o más de los grupos R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> son OH, dichos grupos hidroxilo pueden funcionalizarse adicionalmente para preparar compuestos de fórmula (I) en la que uno o más de los grupos R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> están seleccionados de entre -O-aralquilo, -C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> o -O-SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado), según métodos conocidos. Por ejemplo, haciendo reaccionar uno o más de los grupos sustituyentes OH con un cloruro de sulfonilo, cloruro de ácido, haluro de alquilo adecuadamente sustituido, y similares.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (II) de manera similar según el proceso esbozado en el Esquema 1 anteriormente indicado, seleccionando y sustituyendo un compuesto de fórmula (VII) adecuadamente sustituido



un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, por el compuesto de fórmula (II).

La presente invención comprende adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos según se definen en la reivindicación 1 ó 2 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 principio activo pueden prepararse mezclando bien el compuesto o los compuestos con un vehículo farmacéutico según las técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos. El vehículo puede adoptar gran diversidad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (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, saporíferos, conservantes, estabilizadores, 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, disgregantes, y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias tales como azúcares o tener recubrimiento entérico a fin de modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el vehículo consistirá normalmente en agua estéril y pueden añadirse otros ingredientes

para aumentar la solubilidad o la conservación. También pueden prepararse soluciones o suspensiones inyectables utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

5 Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se mezcla bien uno o más de los  
compuestos de la presente invención seleccionados como principio activo, con un vehículo farmacéutico según las  
técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos, vehículo que puede adoptar gran diversidad  
de formas dependiendo de la forma de preparación que se desea para la administración, por ejemplo, oral o  
parenteral, tal como intramuscular. En la preparación de composiciones en forma de dosificación oral, puede  
10 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, saporíferos, conservantes, colorantes, y similares; para preparaciones orales sólidas tales como,  
por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gelatina y comprimidos, los vehículos y aditivos  
adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes,  
15 disgregantes, y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la  
forma de dosificación oral unitaria más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos  
sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o dotarse de recubrimiento entérico mediante  
técnicas convencionales. Para las parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, aunque pueden  
incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como facilitar la solubilidad o para la conservación.  
También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse agentes de suspensión,  
20 vehículos líquidos apropiados, y similares. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán,  
por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita, y similares, una  
cantidad del principio activo necesaria para liberar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Las  
composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo,  
comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita, y similares, de aproximadamente 50 mg-100 mg y  
25 puede administrarse a una dosificación de aproximadamente 0,5-5,0 mg/kg/día, preferentemente de  
aproximadamente 1,0-3,0 mg/kg/día. Sin embargo, pueden modificarse las dosificaciones dependiendo de las  
necesidades de los pacientes, la gravedad de la afección a tratar y del compuesto que se emplee. Puede utilizarse  
una administración diaria o una dosificación post-periódica.

30 Preferentemente, estas composiciones se encuentran en formas de dosificación unitaria tales como  
comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizaciones  
líquidas o aerosoles medidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectables o supositorios; para la administración  
oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación. Como  
alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o  
35 una vez al mes, por ejemplo, puede concebirse una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato,  
para proporcionar una preparación depot para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales  
como comprimidos, se mezcla el principio activo principal con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes  
convencionales de formación de comprimidos 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,  
40 para formar una composición de preformulación sólida que contenga una mezcla homogénea de un compuesto de la  
presente invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Cuando se hace referencia a estas  
composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el principio activo se dispersa de manera  
uniforme por toda la composición de manera que puede subdividirse fácilmente la composición en formas de  
dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación  
45 sólida se subdivide a continuación en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen  
de 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o las píldoras  
de la nueva composición pueden recubrirse o prepararse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación  
que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender  
un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de  
50 envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para  
resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que se  
retarde su liberación. Pueden utilizarse diversos materiales para tales recubrimientos o capas entéricas, incluyendo  
tales materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de  
celulosa.

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

65 Una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos tal como se definen en la  
reivindicación 1 ó 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable pueden utilizarse en un método de tratamiento de  
trastornos dependientes de uno o más receptores de hormonas sexuales. La composición farmacéutica puede

5 contener entre aproximadamente 0,01 mg y 1.000 mg, preferentemente de aproximadamente 1 mg a 500 mg, más preferentemente, de 10 mg a 100 mg del compuesto, y puede componerse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluidos, pero no limitados a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada formulaciones de liberación inmediata, de liberación temporalizada y de liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen suspensiones, emulsiones y soluciones estériles.

10 Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la materia. Para administrarse en forma de sistema de liberación transdérmica, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante toda la pauta posológica.

15 Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente farmacéutico activo puede combinarse con un vehículo oral, no tóxico, inerte, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Por otra parte, cuando se desee o resulte necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, 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.

20 Las formas líquidas en agentes de dispersión o de suspensión adecuadamente aromatizados tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa, y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Cuando se desea la administración intravenosa se emplean preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados.

25 El compuesto de la presente invención también puede administrarse en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

30 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse utilizando 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 farmacéuticos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspártamido fenol o polietil eneoóxidopolilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona poliepsilon, ácido polihidroxibutírico, polioctoésteres, poliactales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque anfipáticos o reticulados de hidrogeles.

35 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriormente indicadas y según pautas posológicas establecidas en la técnica siempre que se necesite el tratamiento de trastornos dependientes de uno o más receptores de hormonas sexuales.

40 La dosificación diaria de los productos puede variar en un amplio intervalo de 0,01 mg a 1.000 mg por ser humano adulto al día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan al paciente a tratar 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 1.000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación. Por lo común se suministra una cantidad eficaz del fármaco a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal al día. Preferentemente, el intervalo es de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal al día, lo más preferentemente, de aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 3,0 mg/kg de peso corporal al día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

45 Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosificaciones óptimas a administrar y variarán en función del compuesto concreto utilizado, el modo de administración, la potencia de la preparación, el modo de administración y la evolución del estado patológico. Además, los factores asociados con el propio paciente concreto a tratar, incluidos la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

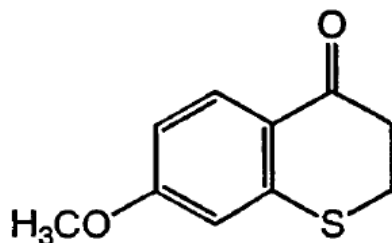
Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a comprender la invención y no pretenden limitar ni debe interpretarse que limitan de ninguna manera la invención que se expone en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

5 **Ejemplo 1**

**7-metoxi-tiocroman-4-ona**

10

15



20

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 aceite incoloro.

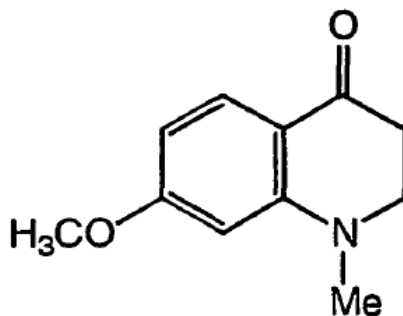
**Ejemplo 2**

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

25

30

35



40

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 aceite amarillo.

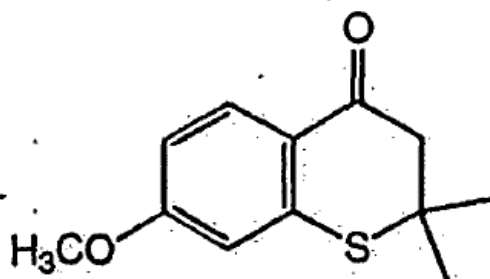
**Ejemplo 3**

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

45

50

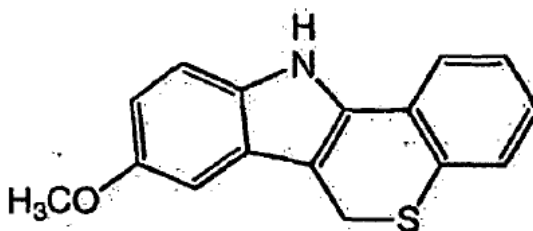
55



60

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 aceite incoloro.

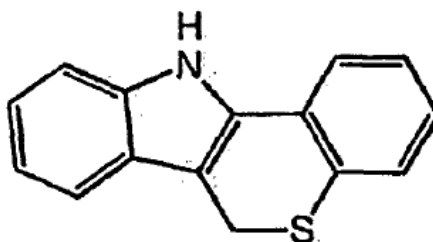
65 **Ejemplo de referencia 4**

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

15 Se agitó 7-metoxi-tiocroman-4-ona (700 mg, 4,27 mmoles) con (4-metoxi-fenil)-hidracina (818 mg, 4,70 mmoles, 1,1 eq.) en EtOH (40 ml, 0,1 M) y se calentó a reflujo durante 2 horas. A continuación, se eliminó el EtOH de la mezcla y se añadieron EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se separó la capa orgánica, se secó sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna ultrarrápida (hexano:EtOAc 4:1) hasta dar el producto del título en forma de sólido marrón.

20 EM (m/z): MH<sup>+</sup> (266).

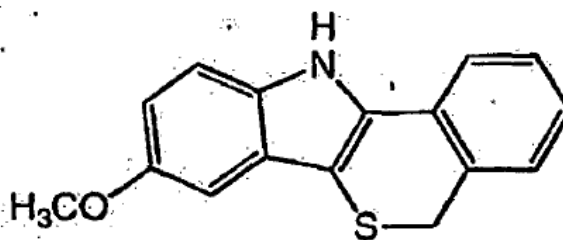
<sup>1</sup>H RMN (COCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (s ancho, 1H), 7,32-6,85 (m, 7H), 4,14 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

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

40 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida isotiocroman-4-ona (1,64 g, 10,0 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (ancho, 1 H), 7,55-7,10 (m, 8H), 4,20 (s, 2H).

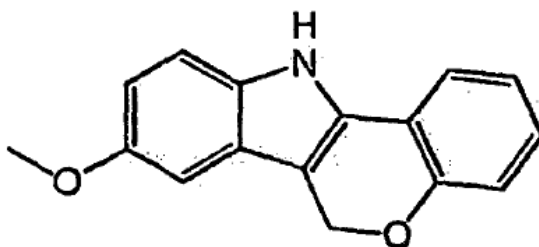
45 EM (m/z): MH<sup>+</sup> (236).

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

65 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, se utilizó como material de partida isotiocroman-4-ona (460 mg, 2,805 mmoles) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido marrón.

EM (m/z): MH<sup>+</sup> (268), MH<sup>+</sup> (266).

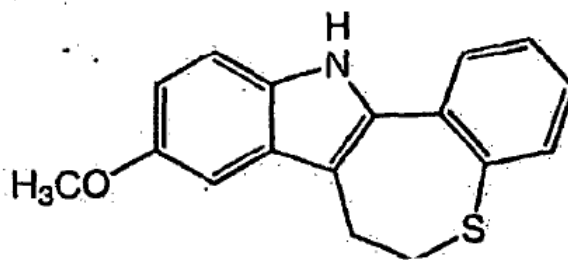
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (s ancho, 1H), 7,34-6,86 (m, 7H), 3,99 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

**Ejemplo de referencia 7****8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno**

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida croman-4-ona (540 mg, 3,65 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

EM (m/z):  $MH^+$  (252),  $MH^-$  (250).

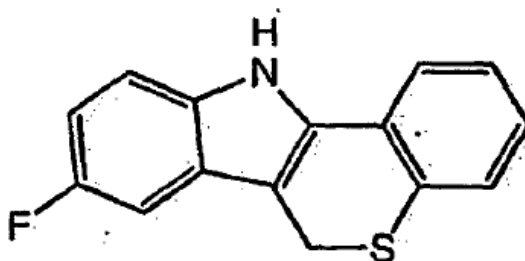
$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,11 (s ancho, 1H), 7,21-6,81 (m, 7H), 5,58 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

**Ejemplo de referencia 8****9-metoxi-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azuleno**

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida 3,4-dihidro-2H-benzo[b]tiepin-5-ona (0,5 g, 2,8 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

EM (m/z):  $MH^+$  (282).

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  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).

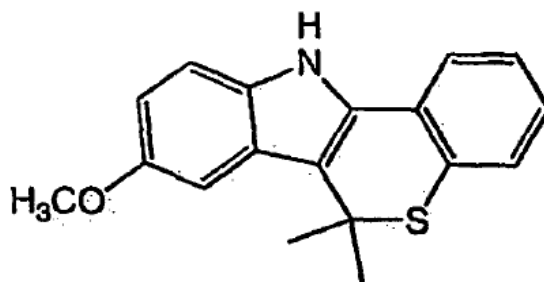
**Ejemplo de referencia 9****8-fluoro-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno**

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida (4-fluoro-fenil)-hidracina (918 mg, 5,65 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,15 (s, 1H), 7,28-6,82 (m, 7H), 4,18 (s, 2H).

**Ejemplo de referencia 10**

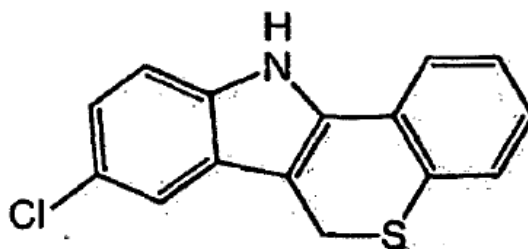


**8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno**

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida 7-metoxi-2,2-dimetil-tiocroman-4-ona (3,0 g, 13,5 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

EM (m/z):  $MH^+$  (326),  $MH^-$  (324).

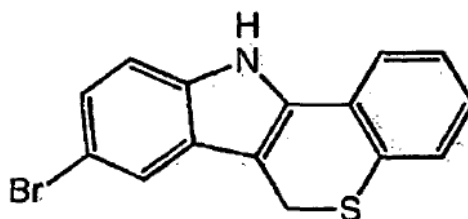
$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,02 (s, 1H), 7,29-6,63 (m, 6H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,82 (s, 6H).

**Ejemplo de referencia 11****8-cloro-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno**

40 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida (4-cloro-fenil)-hidracina (872 mg, 4,871 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

EM (m/z):  $MH^-$  (270).

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,25 (s, 1H), 7,42-7,08 (m, 7H), 4,16 (s, 2H).

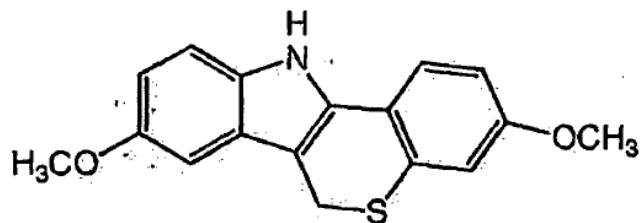
**Ejemplo de referencia 12****8-bromo-6,11-dihidro-5-tia-aza-benzo[a]fluoreno**

60 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida (4-bromo-fenil)-hidracina (3,2 g, 20,0 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,55 (ancho, 1 H), 7,60-7,15 (m, 7H), 4,18 (s, 2H).

EM (m/z):  $MH^+$  (316).

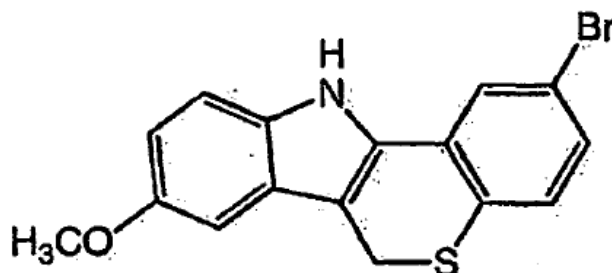
65

**Ejemplo de referencia 13****3,8-dimetoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno**

20 Siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida 7-metoxi-tiocroman-4-ona (1,25 g, 6,44 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

EM (m/z):  $MH^+$  (298),  $MH^-$  (296).

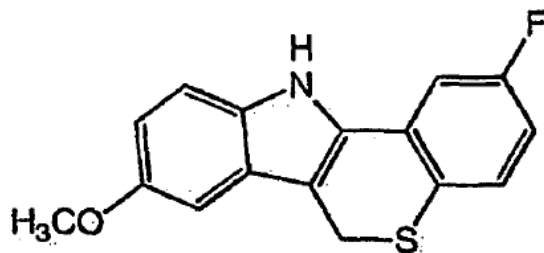
$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,05 (s ancho, 1H), 7,26-6,69 (m, 6H), 4,18 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

**Ejemplo de referencia 14****2-bromo-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno**

45 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida 6-bromo-tiocroman-4-ona (0,6 g, 2,5 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,35 (ancho, 1 H), 7,45-6,85 (m, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 2H).

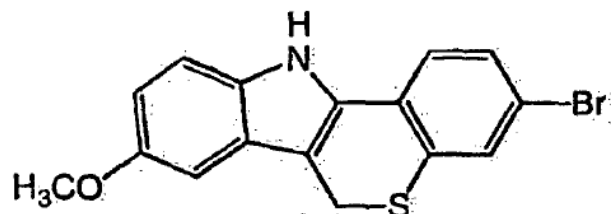
EM (m/z):  $MH^+$  (346).

**Ejemplo de referencia 15****2-fluoro-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno**

65 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida 6-fluoro-tiocroman-4-ona (1,47 g, 0,8 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,28 (ancho, 1 H), 7,35-6,85 (m, 6H), 4,15 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

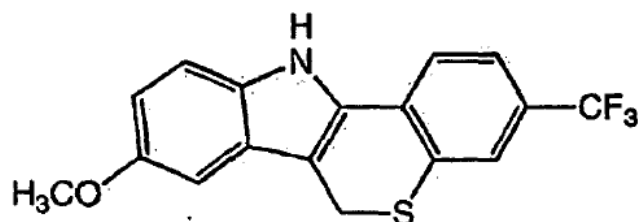
EM (m/z):  $MH^+$  (284).

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

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, se utilizó como material de partida 6-bromo-isotiocroman-4-ona (1,2 g, 5,0 mmoles) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (ancho, 1 H), 7,45-6,90 (m, 6H), 4,20 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

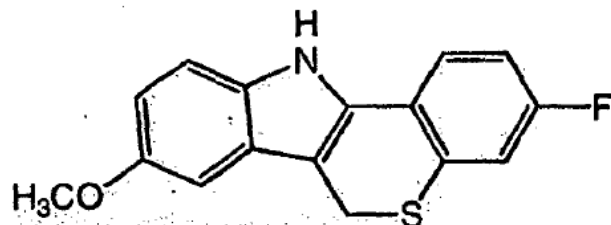
EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (345).

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

35 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, se utilizó como material de partida 6-trifluorometil-isotiocroman-4-ona (1,15 g, 5,0 mmoles) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,25 (ancho, 1 H), 7,55-6,90 (m, 6H), 4,15 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (335).

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

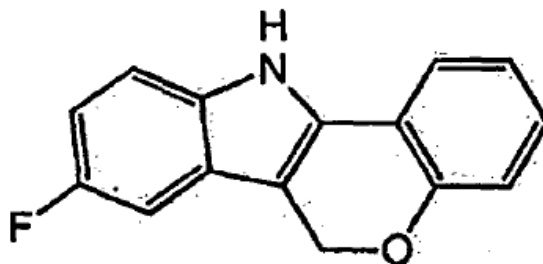
55 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando ) como material de partida 6-fluoro-isotiocroman-4-ona (900 mg, 5,0 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (ancho, 1 H), 7,40-6,85 (m, 6H), 4,15 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (284).

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

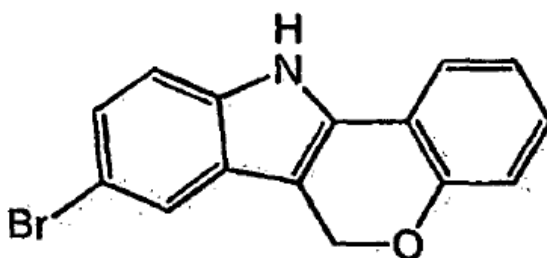
65



15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida sal de HCl de 4-fluorofenilhidracina (1,23 g, 7,57 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.  
 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,20 (ancho, s, 1 H), 7,65-6,80 (m, 7H), 5,38 (s, 2H).  
 EM (m/z):  $\text{MH}^+$ , 240.

20 **Ejemplo de referencia 20**

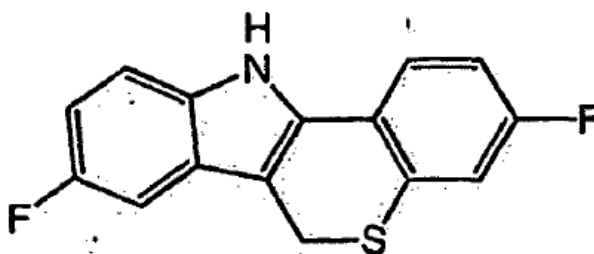
**8-bromo-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno**



35 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida cromán-4-ona (3,21 g, 21,7 mmoles) y sal de HCl de 4-bromo-fenilhidracina (5,33 g, 23,8 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.  
 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,18 (ancho, s, 1H), 7,70 ~ 6,75 (m, 7H), 5,40 (s, 2H).  
 EM (m/z):  $\text{MH}^+$ , 300.

40 **Ejemplo de referencia 21**

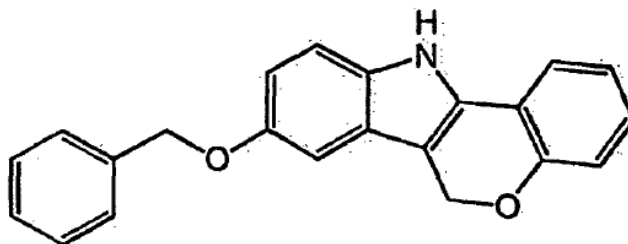
**3,8-difluoro-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno**



60 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida 6-fluoro-isotiocromán-4-ona (900 mg, 5,0 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.  
 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (ancho, 1 H), 7,55-6,95 (m, 6H), 4,00 (s, 2H).  
 EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (273).

65 **Ejemplo de referencia 22**

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



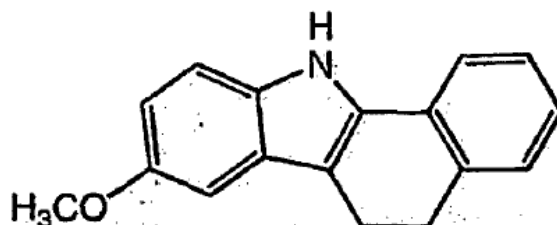
15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida sal de clorhidrato de (4-benciloxifenil)-hidracina y croman-4-ona (2,93 g, 16,84 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

EM (m/z):  $MH^+$  (358).

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

20 **Ejemplo de referencia 23**

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



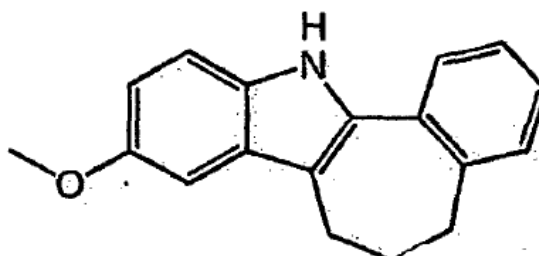
35 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida 3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (2,90 g, 20 mmoles) y sal de HCl de 4-metoxi-fenilhidracina, se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,30 (ancho, s, 1 H), 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).

40 EM (m/z):  $MH^+$ , 250.

**Ejemplo de referencia 24**

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



60 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida 6,7,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-5-ona (1,10 g, 6,87 mmoles) y sal de HCl de 4-metoxi-fenilhidracina (1,20 g, 6,87 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,20 (ancho, s, 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).

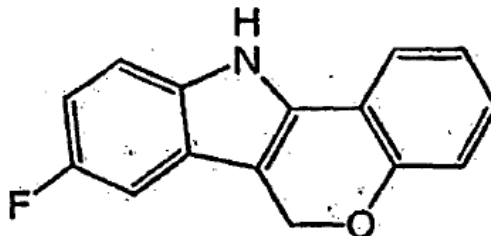
65 EM (m/z):  $MH^+$ , 264.

**Ejemplo de referencia 25****8-fluoro-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno**

5

10

15



20

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida sal de clorhidrato de (4-fluorofenil)-hidracina y croman-4-ona (2,5 g, 17 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

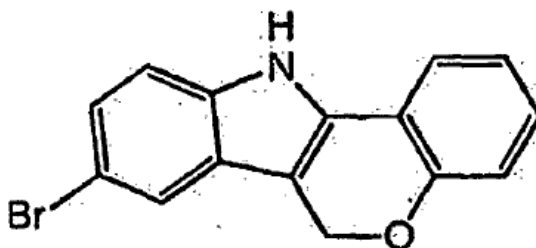
EM (m/z):  $MH^+$  (240).

**Ejemplo de referencia 26****8-bromo-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno**

25

30

35



40

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida sal de clorhidrato de (4-bromo-fenil)hidracina y croman-4-ona (3,0 g, 20 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

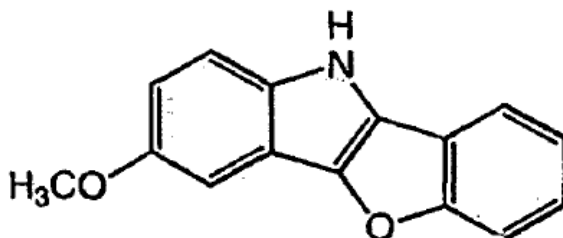
EM (m/z):  $MH^+$  (301).

45

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

50

55



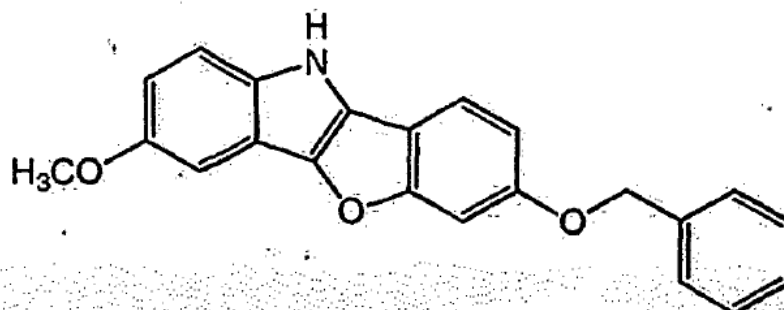
60

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida benzofuran-3-ona (3,0 g, 30 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

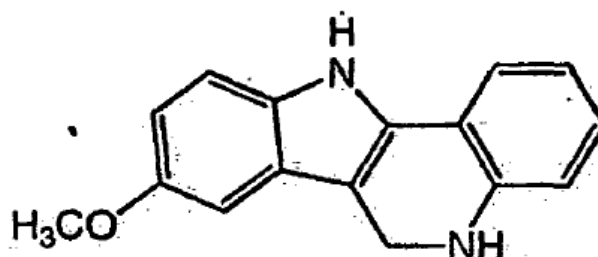
EM (m/z):  $MH^+$  (238).

65

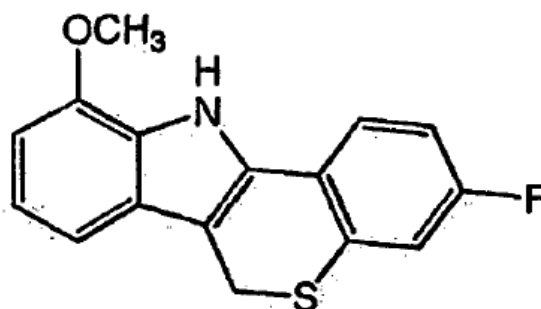
**Ejemplo de referencia 28**

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

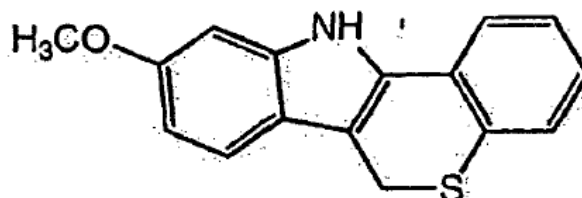
20 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida 6-benciloxi-benzofuran-3-ona (2,7 g, 11,2 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón. EM (m/z): MH<sup>+</sup> (344).

**Ejemplo de referencia 29****8-metoxi-5,11-dihidro-6H-indol[3,2-c]quinolina**

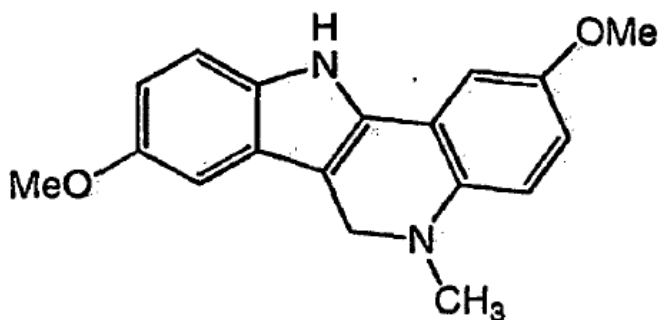
40 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida 2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona (500 mg, 3,4 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85-6,60 (m, 7H), 4,50 (ancho, 1 H), 3,70 (s, 2H), 3,20 (s, 3H). EM (m/z): MH<sup>+</sup> (251).

**Ejemplo de referencia 30****3-fluoro-10-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]flúor**

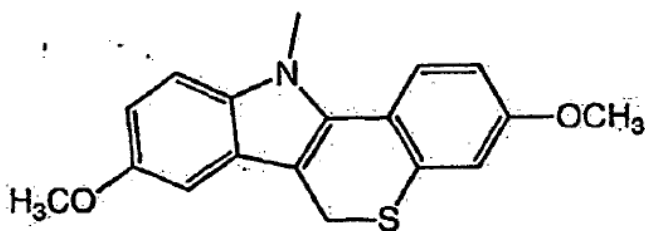
65 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, partiendo de 6-fluoro-isotiocroman-4-ona (900 mg, 5,0 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (ancho, 1H), 7,45-6,85 (m, 6H), 4,15 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). EM (m/z): MH<sup>+</sup> (284).

**Ejemplo de referencia 31****9-metoxi-6,11, dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno**

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, partiendo de isotiocroman-4-ona (1,64 g, 10,0 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.  
 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,35 (ancho, 1 H), 7,45-6,85 (m, 7H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 2H).  
 EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (267).

**Ejemplo de referencia 32****2,8-dimetoxi-5-metil-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolina**

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 19, utilizando como material de partida 7-metoxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona (3,5 g, 18,3 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.  
 EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (295).

**Ejemplo de referencia 33****3,8-dimetoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno**

Se añadió  $\text{CH}_3\text{I}$  (108 mg, 0,758 mmoles, 1,5 eq.) a una mezcla de 3,8-dimetoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (150 mg, 0,505 mmoles) y NaH (61 mg, 60% en aceite mineral, 1,515 mmoles, 3,0 eq.) en DMF. A continuación, se agitó la mezcla de reacción a  $25^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se extrajo la capa acuosa tres veces con EtOAc. Se lavó la capa orgánica



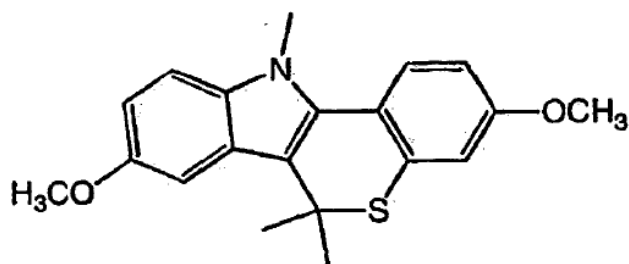
combinada con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un material bruto. Se purificó el material bruto mediante gel de sílice (hexanos a EtOAc 4:1) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido marrón.

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (312).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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-aza-benzo[a]fluoreno



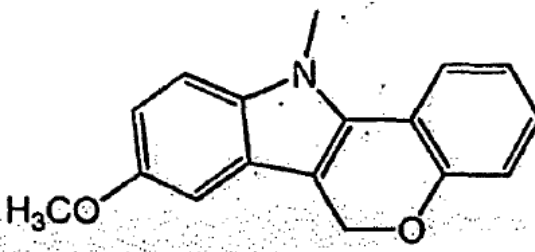
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, partiendo de 8-metoxi-6,6-dimetil-8,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (1,25 g, 3,84 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01-6,65 (m, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 1,80 (s, 6H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$ , 340

#### Ejemplo de referencia 35

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



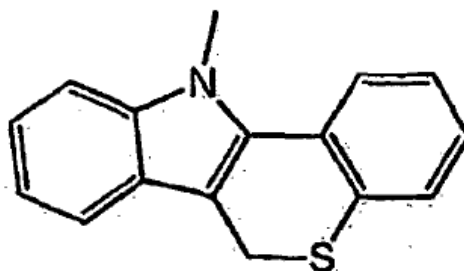
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (250 mg, 0,996 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (266).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (236 mg), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50-7,15 (m, 8H), 4,08 (s, 2H), 3,92 (t, 3H).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (250).

**Ejemplo de referencia 37**

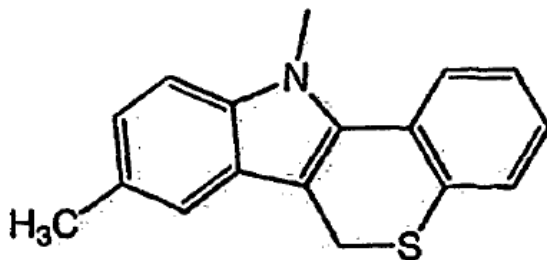
5

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

10

15

20



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando como un material de partida 6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (250 mg), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.  
 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62-7,10 (m, 7H), 4,08 (s, 2H), 3,92 (t, 3H), 2,46 (s, 3H).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (266).

25

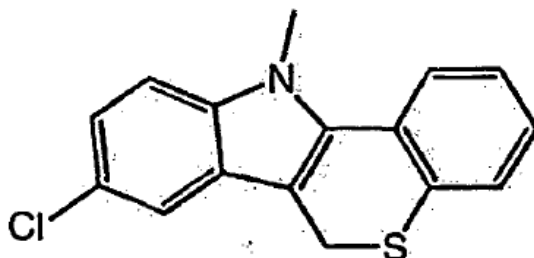
**Ejemplo de referencia 38**

30

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

35

40



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 8-cloro-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (540 mg, 1,99 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.  
 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,56-7,08 (m, 7H), 4,05 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

45

50

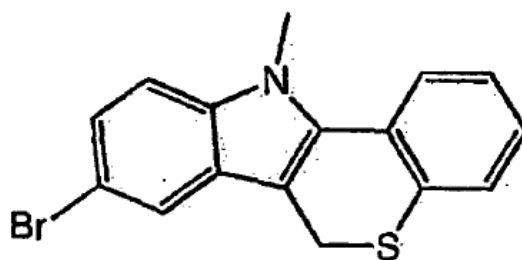
**Ejemplo de referencia 39**

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

55

60

65



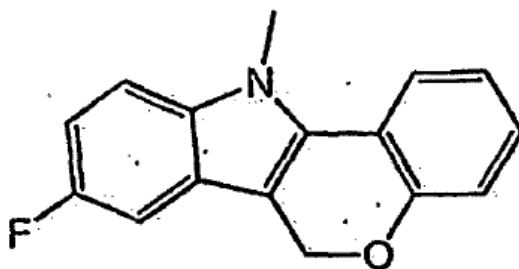
Siguiendo el procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 8-bromo-6,11-dihidro-5-tia-aza-benzo[a]fluoreno (600 mg), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65-7,15 (m, 7H), 4,00 (s, 2H), 3,92 (t, 3H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (330).

#### Ejemplo de referencia 40

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



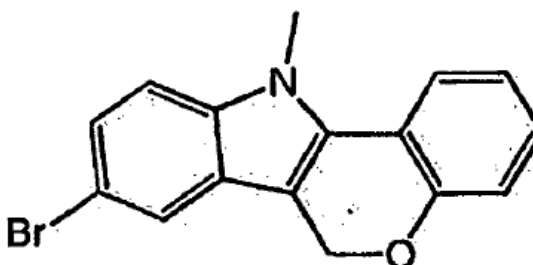
Siguiendo el procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 8-fluoro-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (1,02 g, 4,27 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 ~ 6,95 (m, 7H), 5,40 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$ , 254.

#### Ejemplo de referencia 41

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



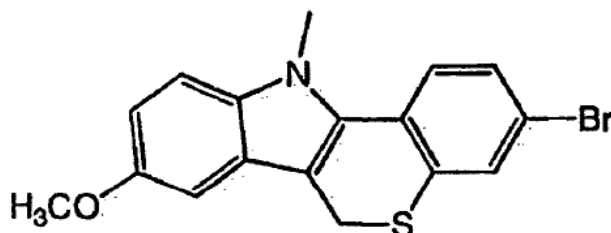
Siguiendo el procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 8-bromo-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (1,05 g, 3,50 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62-6,95 (m, &H), 5,38 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$ , 314.

#### Ejemplo de referencia 42

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

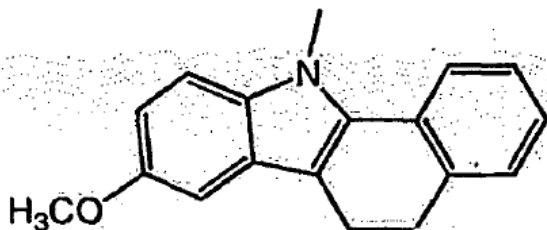


Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 3-bromo-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (680 mg, 2,0 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55-6,65 (m, 6H), 4,10 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).  
(s, EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (359).

#### Ejemplo de referencia 43

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

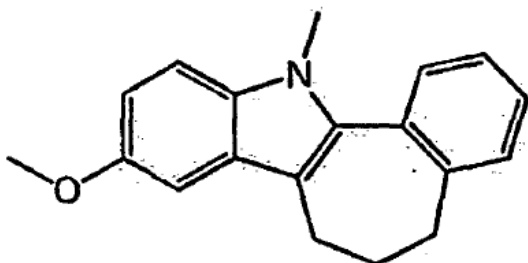


Siguiendo el procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 8-metoxi-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol (0,85 g, 3,41 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$ , 264.

#### Ejemplo de referencia 44

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

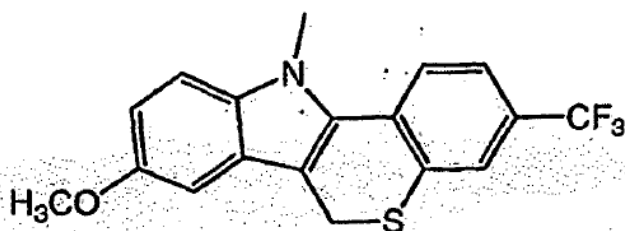


Siguiendo el procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 9-metoxi-5,6,7,12-tetrahydro-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]indol (1,05 g, 3,99 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$ , 278.

#### Ejemplo de referencia 45

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



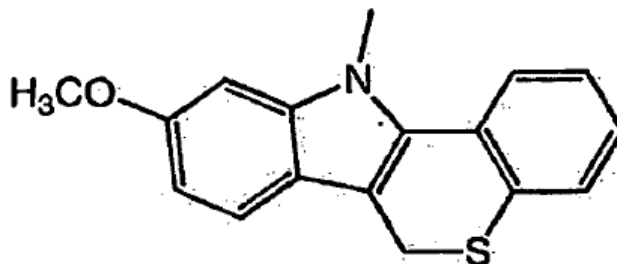
Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 8-metoxi-3-trifluorometil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (670 mg, 2,0 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75-6,95 (m, 6H), 4,10 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (349).

#### Ejemplo de referencia 46

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



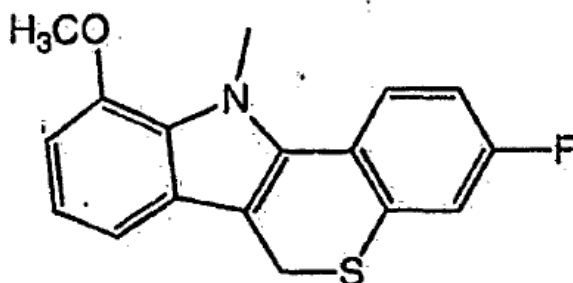
Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 9-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (530 mg, 2,0 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65-6,80 (m, 7H), 4,08 (s, 2H), 3,85 (s, 6H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (280).

#### Ejemplo de referencia 47

##### 3-fluoro-10-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno



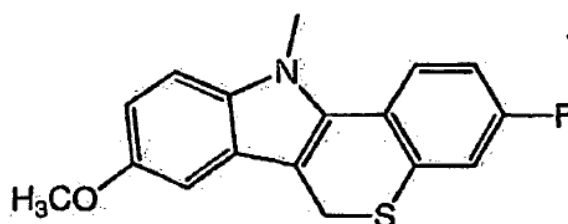
Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 3-fluoro-10-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (285 mg, 1,0 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55-6,65 (m, 6H), 4,10 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (299).

#### Ejemplo de referencia 48

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



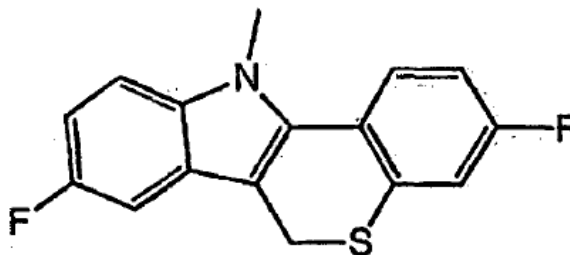
5 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 3-fluoro-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (285 mg, 1,0 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55-6,65 (m, 6H), 4,10 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (299).

#### Ejemplo de referencia 49

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



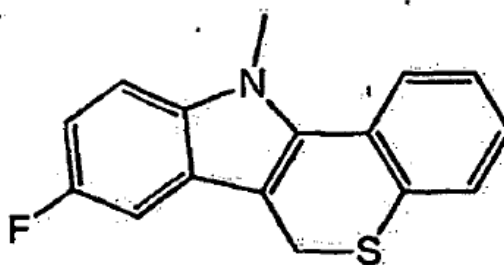
25 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 3,8-difluoro-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (273 mg), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60-6,55 (m, 6H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (288).

#### Ejemplo de referencia 50

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



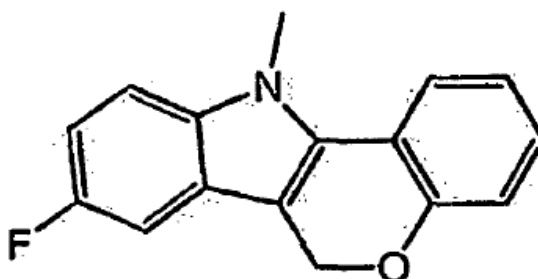
45 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 8-fluoro-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (525 mg, 2,06 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (268).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 8-fluoro-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (1,02 g, 4,26 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

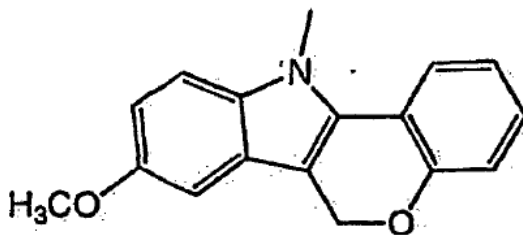
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58-6,83 (m, 7H), 5,41 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

5

#### Ejemplo de referencia 52

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

10



15

20

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (9,3 g, 63 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65-6,85 (m, 7H), 5,45 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

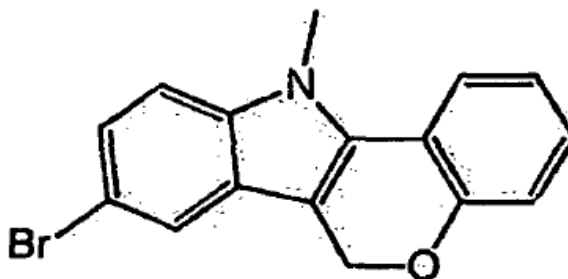
EM (m/z):  $\text{MH}^+$ , 266.

25

#### Ejemplo de referencia 53

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

30



35

40

45

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 8-bromo-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (1,05 g, 3,50 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

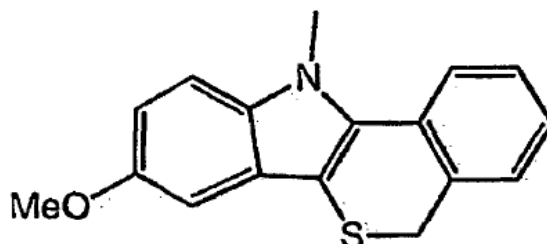
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58-6,93 (m, 7H), 5,38 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

50

#### Ejemplo de referencia 54

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

55



60

65

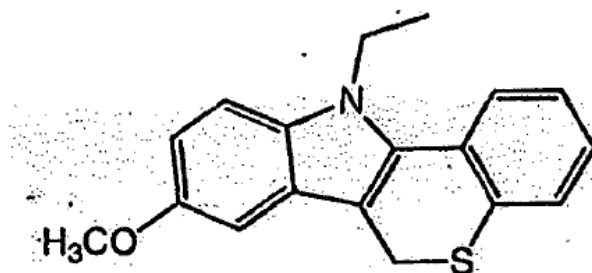
Seguendo el procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (240 mg, 0,899 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

EM (m/z):  $MH^+$  (282).

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

#### **Ejemplo de referencia 55**

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



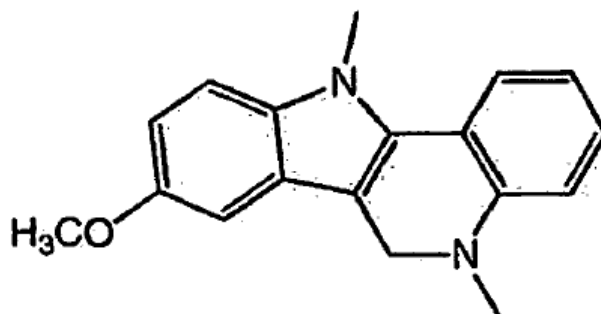
Seguendo el procedimiento como en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (1,00 g, 3,75 mmoles) y Etl (878 mg, 5,63 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

EM (m/z):  $MH^+$  (294).

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,42-6,78 (m, 7H), 4,18 (q, 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**



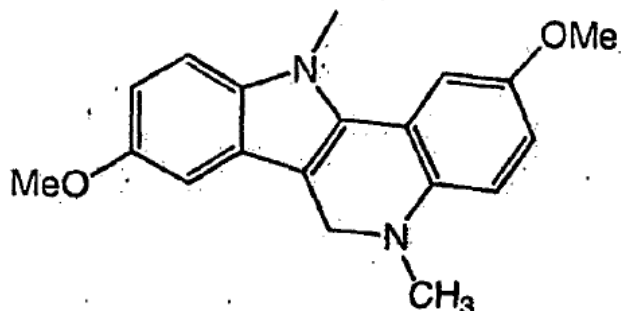
Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 8-metoxi-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolina (500 mg, 2 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  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**



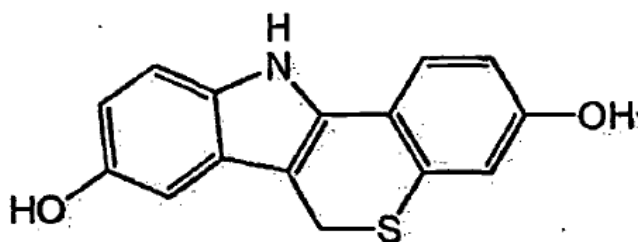


20 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 2,8-dimetoxi-5-metil-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolina (1,3 g, 4,42 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

EM (m/z):  $MH^+$  (309).

25 **Ejemplo de referencia 58**

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

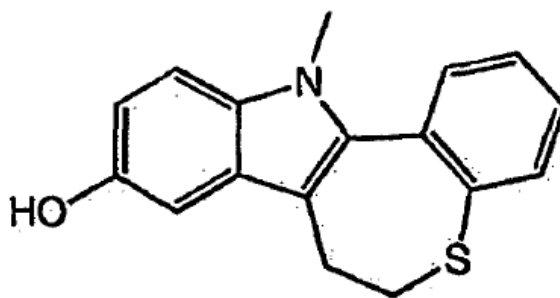


40 Se calentó a 210°C, durante 30 minutos, una mezcla de 3,8-dimetoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (805 mg, 2,69 mmoles) y Py.HCl (3,11 g, 26,9 mmoles, 10 eq.). A continuación, se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . Se extrajo la capa acuosa tres veces con EtOAc. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un material bruto. Se purificó el material bruto mediante gel de sílice (EtOAc a  $CH_2Cl_2$ : MeOH 5:1) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido marrón.

EM (m/z):  $MH^+$  (270).

45 **Ejemplo de referencia 59**

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



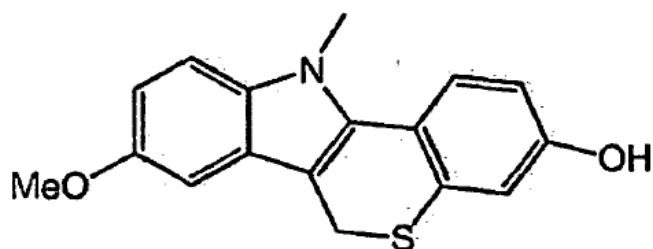
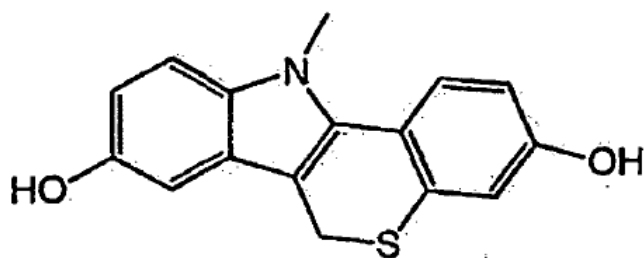
65 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 58, utilizando como material de partida 9-metoxi-12-metil-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azulen-9-ol (495 mg, 1,0 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

EM (m/z):  $MH^+$  (282),  $MH^+$  (280).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,89 (s ancho, 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 ancho, 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]fluoreno-3-ol**



Si siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 58, partiendo de 3,8-dimetoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (95 mg, 0,304 mmoles), se preparó 11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-3,8-diol en forma de sólido marrón y se preparó 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-3-ol en forma de sólido blanco, respectivamente.

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

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (298),  $\text{MH}^-$  (296).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52-6,78 (m, 6H), 4,04 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

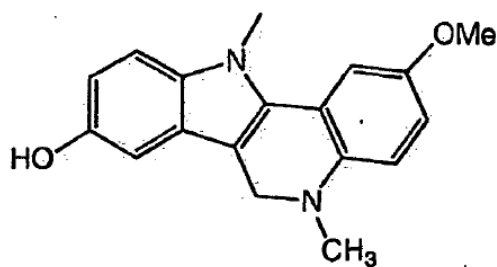
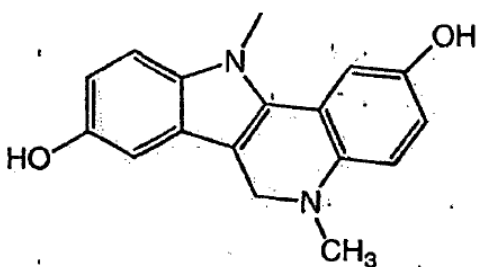
**11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-3,8-diol:**

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (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]quinolin-8-ol**



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

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

EM (m/z): MH<sup>+</sup> (299).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19-6,72 (m, 6H), 3,58 (s, 3H), 3,36 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 2,89 (s ancho, 2H).

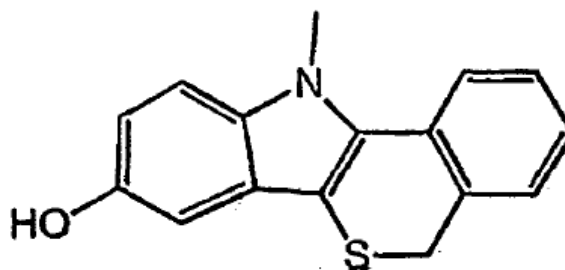
**2-metoxi-5,11-dimetil-5,11-dihidro-6*H*-indolo[3,2-*c*]quinolin-8-ol:**

EM (m/z): MH<sup>+</sup> (312).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 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 ancho, 2H).

**Ejemplo de referencia 62**

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



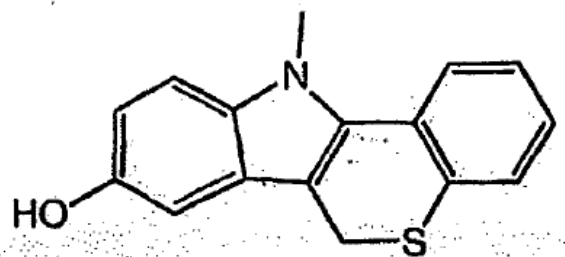
Siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 58, utilizando como material de partida 8-metoxi-11-metil-5,11-dihidro-6-tia-11-aza-benzo[*a*]fluoreno (61 mg, 0,217 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

EM (m/z): MH<sup>+</sup> (268).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48-6,85 (m, 7H), 4,71 (s, 1 H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (s, 2H).

**Ejemplo de referencia 63**

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

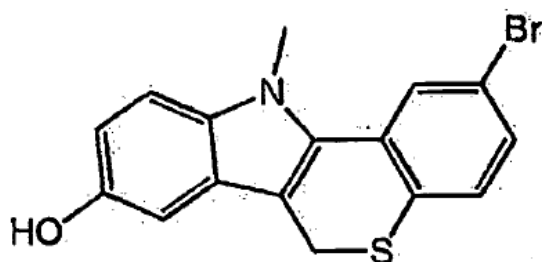


Siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 58, utilizando como material de partida 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[*a*]fluoreno (75 mg, 0,268 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 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-**



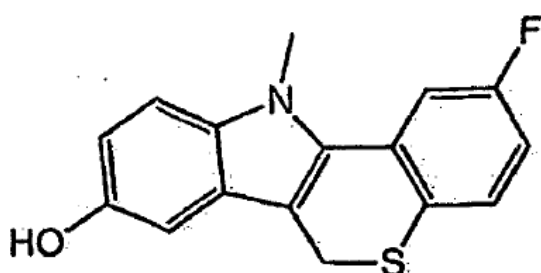
15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando 2-bromo-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (340 mg, 1,0 mmoles), se preparó 2-bromo-8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno como producto bruto. Se hizo reaccionar adicionalmente el producto bruto según el procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 58, hasta dar el compuesto del título en forma de sólido marrón.

20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72-6,85 (m, 6H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (344).

#### Ejemplo de referencia 65

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



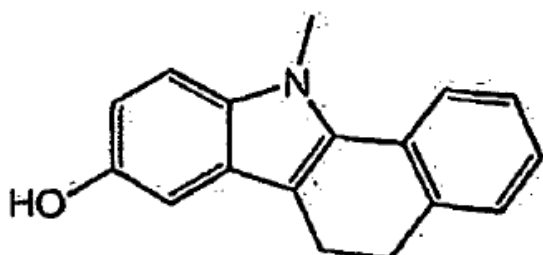
40 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, partiendo de 2-fluoro-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (700 mg, 2,30 mmoles), se preparó 2-fluoro-8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno como producto bruto. A continuación, se hizo reaccionar adicionalmente el producto bruto según el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 58, hasta dar el compuesto del título en forma de sólido marrón.

45  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-6,80 (m, 6H), 3,95 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (284).

#### Ejemplo de referencia 66

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



65 Siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 58, utilizando como material de partida 8-metoxi-11-metil-5,11-dihidro-6H-benzo[a]carbazol (780 mg, 2,96 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

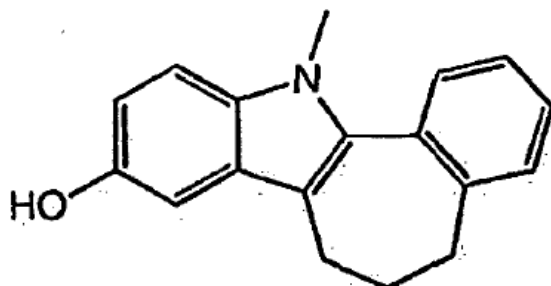
EM (m/z):  $MH^+$ , 250,  $MH^-$ , 248.

**Ejemplo de referencia 67**

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

10

15



20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 58, utilizando como material de partida 9-metoxi-12-metil-5,6,7,12-tetrahydro-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]indol (896 mg, 3,23 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  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).

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

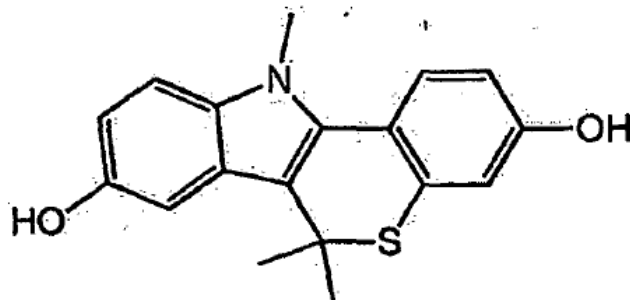
25

**Ejemplo de referencia 68**

30 **6,6,11-trimetil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-3,8-diol**

35

40



45

45 Siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 58, utilizando como material de partida 3,8-dimetoxi-6,6,11-trimetil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (720 mg, 2,12 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,48 ~ 6,68 (m, 8H), 3,60 (s, 3H), 1,78 (s, 6H).

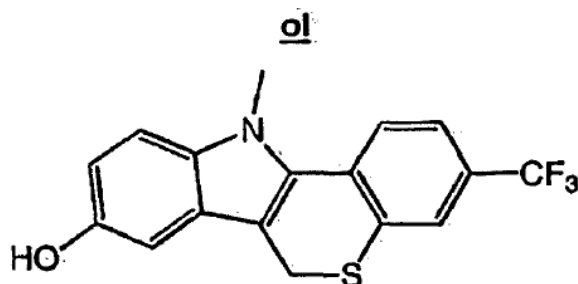
EM (m/z):  $MH^+$ , 312,  $MH^-$ , 310.

50 **Ejemplo de referencia 69**

55 **11-metil-3-trifluorometil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol**

60

65



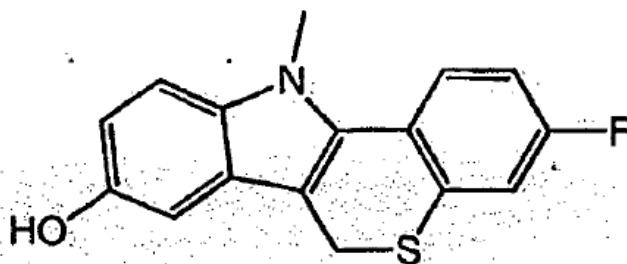
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 58, utilizando como material de partida 8-metoxi-11-metil-3-trifluorometil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (349 mg), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75-6,85 (m, 6H), 5,80 (ancho, 1 H), 4,00 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (334).

#### Ejemplo de referencia 70

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



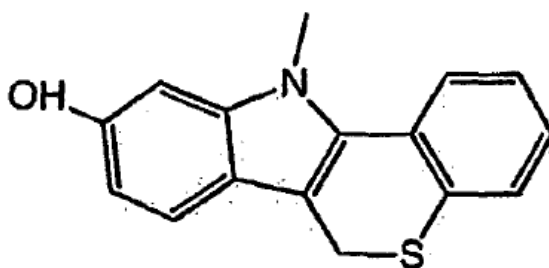
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 58, utilizando como material de partida 3-fluoro-8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno, se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55-6,82 (m, 6H), 5,20 (ancho, 1 H), 3,95 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (285).

#### Ejemplo de referencia 71

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



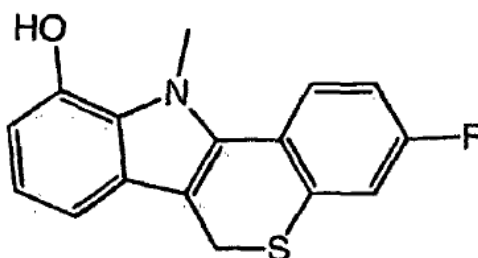
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 58, utilizando como material de partida 9-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (280 mg, 1 mmol), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62-6,70 (m, 7H), 4,08 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (266).

#### Ejemplo de referencia 72

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



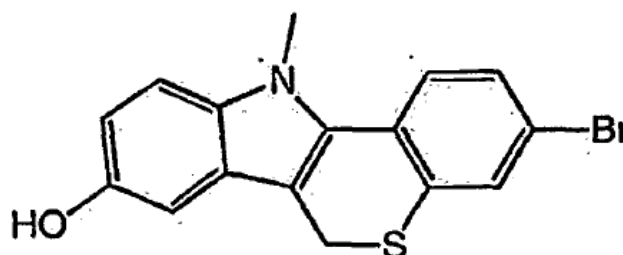
5 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 58, utilizando como material de partida 3-fluoro-10-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (290 mg), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55-6,55 (m, 6H), 6,20 (ancho, 1 H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (286).

### Ejemplo de referencia 73

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



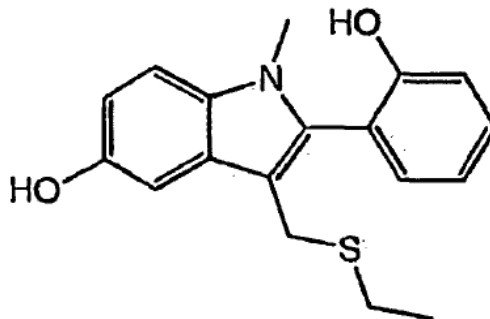
25 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 58, utilizando 3-bromo-8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (359 mg), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52-6,85 (m, 6H), 4,10 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (346).

### Ejemplo de referencia 74

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



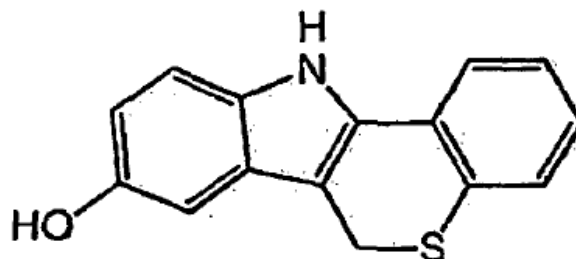
50 Se agitó a 25°C, durante 5 horas, una mezcla de 9-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (95 mg, 0,358 mmoles), EtSH (1,434 mmoles, 4,0 eq.) y  $\text{AlCl}_3$  (1,792 mmoles, 5,0 eq.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A continuación, se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se inactivó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se extrajo la solución acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se secaron y concentraron las capas orgánicas hasta dar un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida hasta dar el compuesto del título en forma de sólido marrón.

EM (m/z):  $\text{MNa}^+$  (336),  $\text{MH}^-$  (312).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32-6,78 (m, 7H), 3,75 (d, 1H,  $J = 13,1$  Hz), 3,65 (d, 1H,  $J = 13,1$  Hz), 3,40 (s, 3H), 2,38 (q, 2H,  $J = 6,5$  Hz), 1,04 (t, 3H,  $J = 6,5$  Hz).

### Ejemplo de referencia 75

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



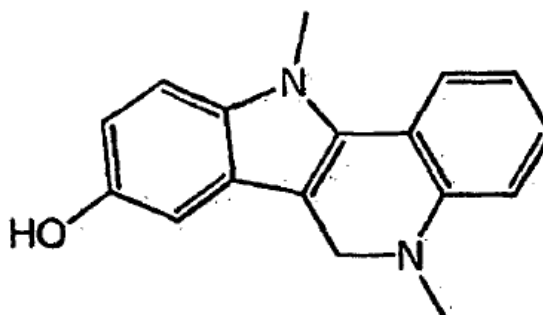
15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 58, utilizando como material de partida 8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (1,76 g, 6,59 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,21 (ancho, s, 1 H), 7,32-6,78 (m, 8H), 4,12 (s, 2H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$ , 254.

20 **Ejemplo de referencia 76**

25 **5,11-dimetil-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolin-8-ol**

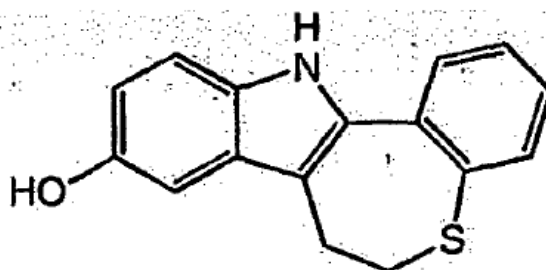


40 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 58, utilizando como material de partida 8-metoxi-5,11-dimetil-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolina (410 mg), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91-6,68 (m, 7H), 3,13 (s, 2H), 2,95 (s, 3H).

45 **Ejemplo de referencia 77**

50 **6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azulen-9-ol**



65 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 58, utilizando como material de partida 9-metoxi-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azuleno (520 mg), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.



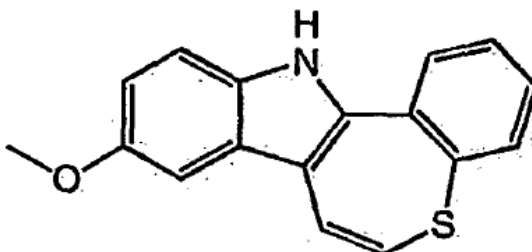
EM (m/z):  $MNa^+$  (290),  $MH^-$  (266).

**Ejemplo de referencia 78**

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

10

15



20

25

Se trató 9-metoxi-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azuleno (57 mg, 0,203 mmoles) en DMF (2 ml), con  $KO_2$  (58 mg, 0,811 mmoles) y 18-crona-6 (54 mg, 0,203) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua para interrumpir la reacción. A continuación, se repartió la mezcla entre EtOAc y  $NH_4Cl$  saturado. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se combinó la capa orgánica de cada extracción, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un aceite marrón. A continuación, se purificó el material bruto (el aceite) mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 1:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ) 8,05 (ancho, s, 1H),  $\delta$  8,02-6,88 (m, 9H), 3,92 (s, 3H).

EM (m/z):  $MH^+$ , 280.

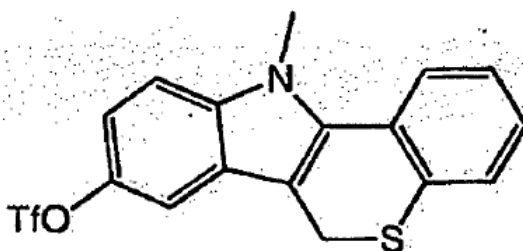
**Ejemplo de referencia 79**

30

**Ácido trifluoro-metanosulfónico, 11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-il éster**

35

40



45

Se agitó, a 25°C, una mezcla de 11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol (780 mg, 2,90 mmoles),  $Tf_2O$  (900 mg, 3,19 mmoles, 1,1 eq.) y  $Et_3N$  (0,506 ml, 4,35 mmoles, 1,5 eq.) en  $CH_2Cl_2$  (10 ml). Se inactivó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó, se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice (hexano:EtOAc = 4:1) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

50

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,64-7,08 (m, 7H), 4,02 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

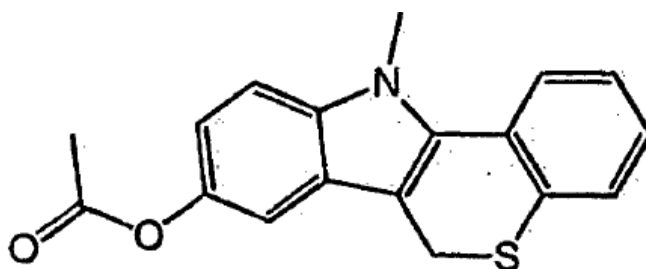
**Ejemplo de referencia 80**

55

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

60

65



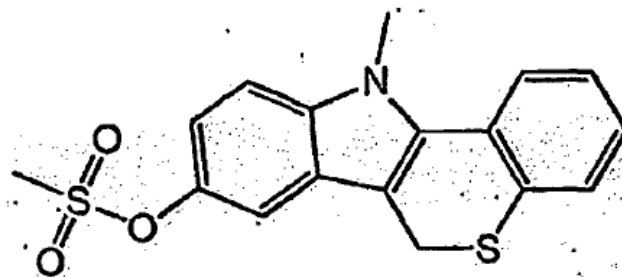
Se añadió, gota a gota, cloruro de acetilo (11 mg, 0,14 mmoles, 1,1 eq.) a una mezcla de 8-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol (35 mg, 0,13 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (28 µl, 0,2 mmoles, 1,5 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas y a continuación se calentó a 25°C. Después de calentada, se inactivó la mezcla de reacción mediante solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la capa orgánica, se concentró y se purificó (columna de gel de sílice, hexano/EtOAc 3:1) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

EM (m/z): MNa<sup>+</sup> (346).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59-6,95 (m, 7H), 4,03 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

#### Ejemplo de referencia 81

##### Ácido metanosulfónico 11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-il éster

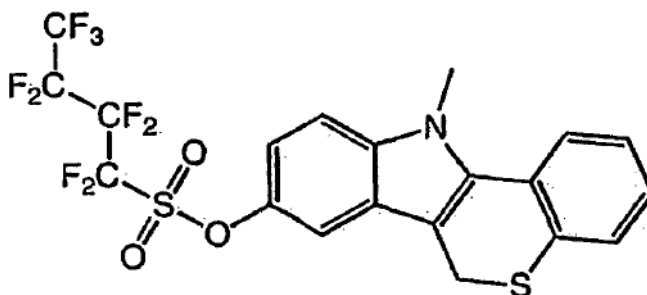


Se agitó, a 25°C, durante 2 horas, una mezcla de 8-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol (35 mg, 0,131 mmoles), CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl (15 µl, 0,197 mmoles, 1,5 eq.), piridina (20 mg, 0,262 mmoles, 2,0 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml). A continuación, se repartió la mezcla entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrajo la capa acuosa tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró hasta dar el material bruto. Se purificó el material bruto mediante cromatografía hasta dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 ~ 7,14 (m, 6H), 4,05 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,12 (s, 3H).

#### Ejemplo de referencia 82

##### Ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butano-1-sulfónico 11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-il éster

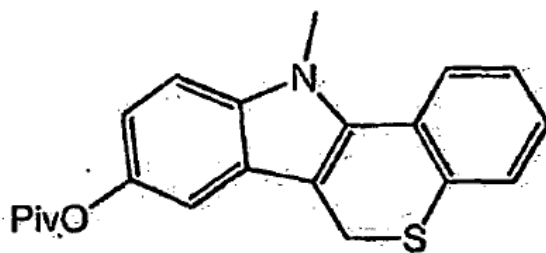


A una solución de 8-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol (180 mg, 0,711 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml), se añadió, gota a gota, Et<sub>3</sub>N (129 µl, 0,924 mmoles) seguido de CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>F (153 µl, 0,853 mmoles) a 0°C. Se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta 25°C durante 2 horas. A continuación, se añadieron a la mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, agua y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrajo la capa acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron y se concentraron. Se utilizó purificación mediante cromatografía flash (EtOAc/Hexano al 12%) hasta dar el título en forma de sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61-7,14 (m, 7H), 4,05 (s, 2H), 3,98 (s, 3H).

#### Ejemplo de referencia 83

##### Ácido 2,2-dimetil-propiónico 11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-il éster



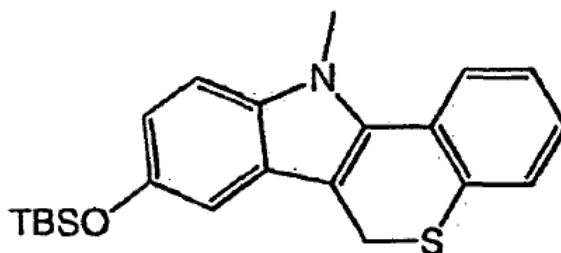
15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo de referencia 80, utilizando como material de partida 11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol (105 mg, 0,393 mmoles) y PivCl (71 mg, 0,59 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

EM (m/z):  $MH^+$  (352).

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,65-6,91 (m, 7H), 4,05 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

20 **Ejemplo de referencia 84**

**8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno**



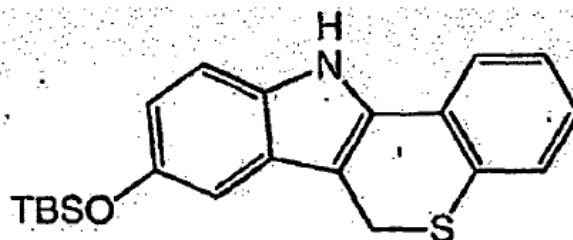
35 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 80, utilizando como material de partida 11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol (1,15 g, 3,123 mmoles) y TBSCl (562 mg, 3,75 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

40 EM (m/z):  $MH^+$  (382).

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,50-6,78 (m, 7H), 3,92 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,18 (s, 6H).

45 **Ejemplo de referencia 85**

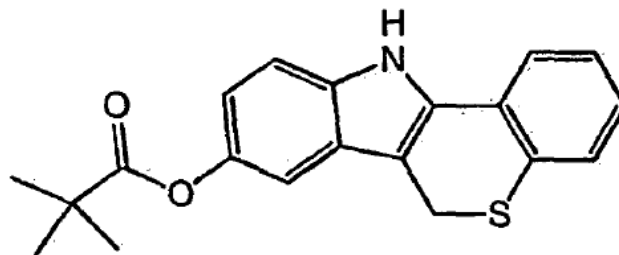
**8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno**



60 Se trató 6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol (820 mg, 3,24 mmoles) en DMF (10 ml), con imidazol (331 mg, 4,862 mmoles) seguido de TBSCl (733 mg, 4,862 mmoles) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 2 horas. A continuación, se repartió la mezcla de reacción entre  $CH_2Cl_2$  y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un aceite marrón. A continuación, se purificó el material bruto (el aceite) mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 4:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido marrón.

65  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,58 (ancho, s, 1 H), 7,35-6,75 (m, 7H), 4,18 (s, 2H), 1,09 (s, 9H), 0,23 (s, 6H).

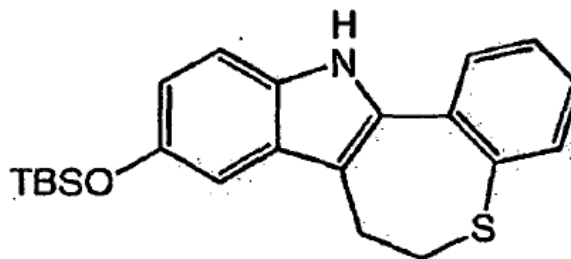
EM (m/z):  $MH^+$ , 368.

**Ejemplo de referencia 86****Ácido 2,2-dimetil-propiónico 6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-il éster**

20 Se trató 6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol (1,01 g, 3,99 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), con piridina (0,387 ml, 4,788 mmoles) seguido de PivCl (0,541 ml, 4,389 mmoles) a 0°C. Se calentó lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se repartió la mezcla de reacción entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NH<sub>4</sub>Cl saturado. Se extrajo la fase acuosa dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinó la capa orgánica de cada extracción, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un aceite marrón. A continuación, se purificó el material bruto (el aceite) mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 4:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de espuma de color pálido.

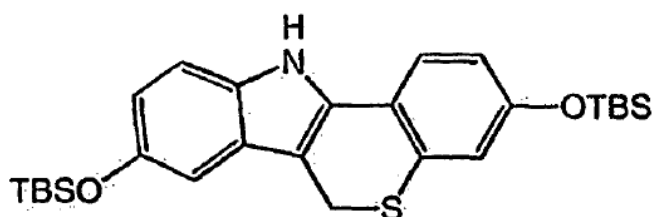
25 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (ancho, s, 1 H), 7,35 ~ 6,72 m, (7H), 4,10 (s, 2H), 1,35 (s, 9H).

EM (m/z): MH<sup>+</sup>, 338.

**Ejemplo de referencia 87****9-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azuleno**

45 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 80, utilizando como material de partida 6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azuleno-9-ol (350 mg, 1,31 mmoles) y TBSCl (225 mg, 1,50 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

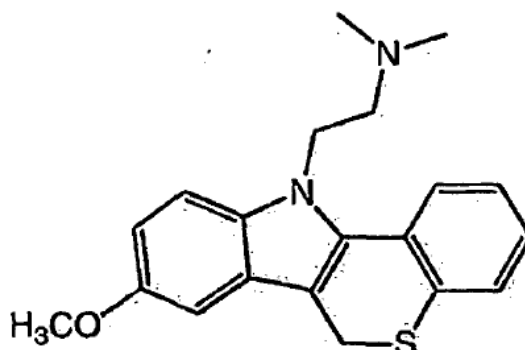
EM (m/z): MH<sup>+</sup> (382).

**Ejemplo de referencia 88****3,8-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno**

Se trató 6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-3,8-diol (298 mg, 1,11 mmoles) en DMF (5 ml), con imidazol (188 mg, 2,77 mmoles) seguido de TBSCl (417 mg, 2,77 mmoles) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 2 horas. A continuación, se repartió la mezcla de reacción entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un aceite marrón. A continuación, se purificó el material bruto (el aceite) mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 3:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido marrón.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (ancho, s, 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). EM (m/z):  $\text{MNa}^+$ , 520,  $\text{MH}^+$ , 496.

### Ejemplo 89

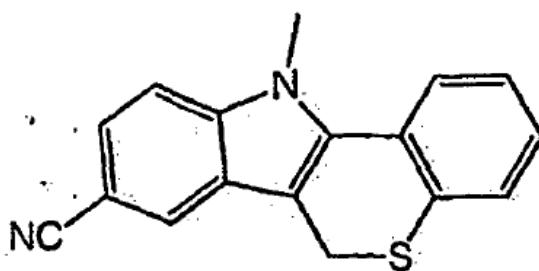
#### [2-(8-metoxi-6H-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-11-il)-etil]-dimetilamina



Se preparó el compuesto del título a partir de 8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (1,50 g, 5,62 mmoles) y se hizo reaccionar  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2$  (620 mg, 5,80 mmoles) según el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 19, en el que el procedimiento se modificó ligeramente, mediante adición de una cantidad catalítica de KI ~ 50 mg. De esta manera, se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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) EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (339).

### Ejemplo de referencia 90

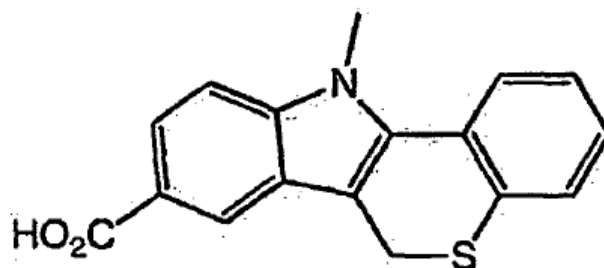
#### 11-metil-6,11-dihidro-5-tia-aza-benzo[a]fluoreno-8-carbonitrilo



Se calentó a reflujo a  $170^\circ\text{C}$ , durante toda la noche, una mezcla de 8-bromo-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (270 mg), preparada como en el ejemplo de referencia 57, y  $\text{CuCN}$  (270 mg) en DMF (25 ml). Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y a continuación se repartió entre solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y EtOAc. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc, se secaron las capas orgánicas y se concentraron hasta dar el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía (hexano:acetato de etilo = 5:1) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,65-7,25 (m, 6H), 4,08 (s, 2H), 3,98 (t, 3H). EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (277).

### Ejemplo de referencia 91

#### Ácido 11-metil-6, 11, dihidro-5-tia-aza-benzo[a]fluoreno-8-carboxílico

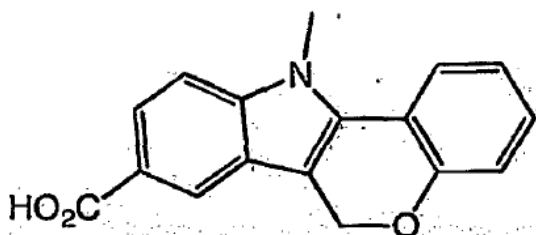


15 Se trató 6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-3,8-diol (1 mmoles, 330 mg), preparado como en el ejemplo de referencia 31, en THF (15 ml), con n-BuLi (2,0 M, 0,6 ml, 1,2 mmoles) a -78°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió a la mezcla de reacción hielo seco (1 equiv.) a -78°C. Después de calentar lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se inactivó la mezcla de reacción mediante cloruro de amonio saturado, se extrajo mediante acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía (hexano:acetato de etilo = 1:1) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50 (s, 1 H), 8,5-7,20 (m, 7H), 4,15 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (296).

25 **Ejemplo de referencia 92**

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

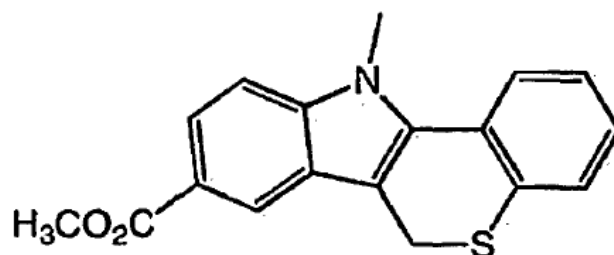


40 Se añadió, gota a gota, n-BuLi a 8-bromo-11-metil-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (420 mg, 1,338 mmoles) en THF (5 ml) a -78°C. Después de 30 minutos más, se transfirió la mezcla de reacción a hielo seco (-10 g). A continuación, se calentó lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y se repartió el residuo entre EtOAc y solución de NaOH 1 N. A continuación, se acidificó la capa acuosa hasta un pH de aproximadamente 2 utilizando HCl 1N y se extrajo tres veces con EtOAc. Se combinó la fase orgánica de cada extracción, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un aceite transparente. A continuación, se purificó el aceite mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 1:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

45  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55-6,68 (m, 7H), 5,30 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$ , 280.

50 **Ejemplo de referencia 93**

**Éster metílico del ácido 11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-8-carboxílico**

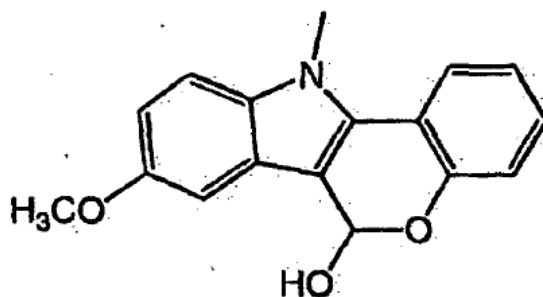


Se trató 6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-3,8-diol (1 mmoles, 330 mg), preparado como en el ejemplo de referencia 31, en THF (15 ml), con n-BuLi (2,0 M, 0,6 ml, 1,2 mmoles) a -78°C durante 30 minutos, a continuación se añadió a la mezcla de reacción, gota a gota a -78°C, cloroformiato de metilo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

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,35 (s, 1H), 7,95-7,15 (m, 7H), 4,11 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,00 (s, 3H).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (309).

#### Ejemplo de referencia 94

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



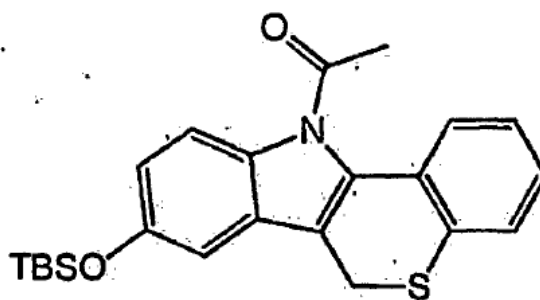
A una mezcla de 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-oxa-4,11-diaza-benzo[a]fluoreno (500 mg, 1,887 mmoles) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 ml) se añadió  $\text{AlCl}_3$  (378 mg, 1,5 eq.). Después de 60 horas a 25°C, se inactivó la mezcla con  $\text{NaHCO}_3$  saturado. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas y se concentraron hasta dar el compuesto del título en forma de sólido marrón.

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (282),  $\text{MNa}^+$  (304),  $\text{MH}^-$  (280).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,58 (s, 1H), 7,81-6,94 (m, 7H), 5,96 (s ancho, 1 H), 3,87 (s, 3H), 3,62 (s, 3H).

#### Ejemplo de referencia 95

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



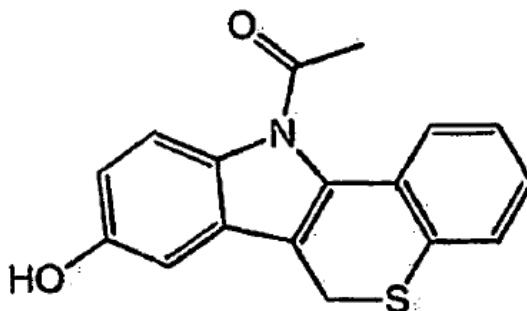
Se trató 8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (170 mg, 0,462 mmoles) en DMF (2 ml), con de NaH (60%, 37 mg, 0,925 mmoles) a 0°C. 30 minutos más tarde se añadió a la reacción, gota a gota, cloruro de acetilo (52 mg, 0,693 mmoles). A continuación, se calentó lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se interrumpió la reacción con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se repartió el residuo entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{NaHCO}_3$  saturado. Se extrajo la fase acuosa dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se combinó la capa orgánica de cada extracción, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un aceite marrón. A continuación, se purificó el aceite mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 5:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido de color pálido.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,88 ~ 6,62 (m, 7H), 3,70 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$ , 410,  $\text{MNa}^+$ , 432.

#### Ejemplo de referencia 96

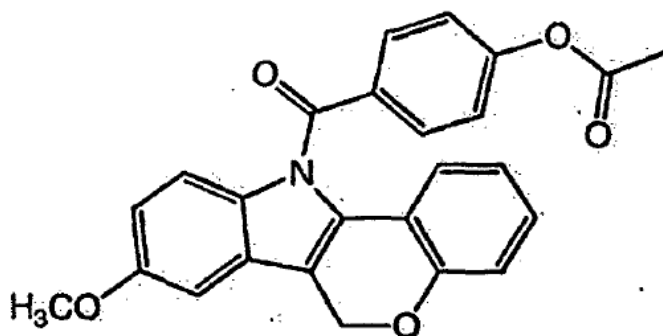
##### 1-(8-hidroxi-6H-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-11-il) etan-ona



1-[8(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-6H-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno-11-il]-etanona (136 mg, 0,332 mmoles) en THF (5 ml) se añadió TBAF (332  $\mu$ l, 1,0 N en THF, 0,332 mmoles, 1,0 eq.). Después de 1 hora a 25°C, se repartió la mezcla de reacción entre solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se extrajo la capa acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se secaron y concentraron las capas orgánicas hasta dar el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía hasta dar el compuesto del título en forma de sólido amarillo.  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$ , (296),  $\text{MH}^-$  (294)  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,31 (s, 1H), 7,42-6,96 (m, 7H), 4,14 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).

#### Ejemplo de referencia 97

#### Ácido acético 4-(8-metoxi-6H-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno-11-carbonil)-fenil éster

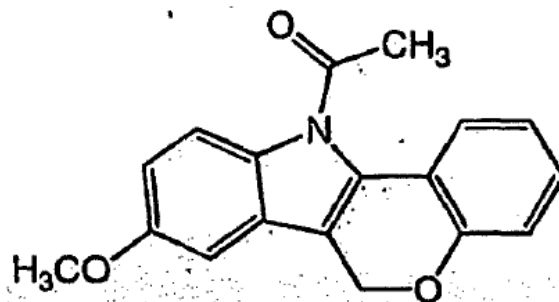


Se trató una solución de ácido 4-acetoxi-benzoico (108 mg, 0,598 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml), con  $(\text{COCl})_2$  (0,07 ml, 0,796 mmoles) y 1 gota, una cantidad catalítica, de DMF a 0°C. Se calentó lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se eliminó el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se secó a vacío. Se trató el cloruro de acilo 4-acetoxi-benzoico en THF (2 ml), con el indol-8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (100 mg, 0,398 mmoles) seguido de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,796 mmoles, 0,11 ml) a 0°C. Se calentó lentamente la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el THF a vacío. Se repartió el residuo entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{NaHCO}_3$  saturado. Se extrajo la fase acuosa dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se combinaron las capas orgánicas de las dos extracciones, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron hasta dar un aceite marrón. A continuación, se purificó el material bruto (el aceite) mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 4:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido de color pálido.  
 $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02-6,75 (m, 11 H), 5,52 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$ , 414.

#### Ejemplo de referencia 98

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





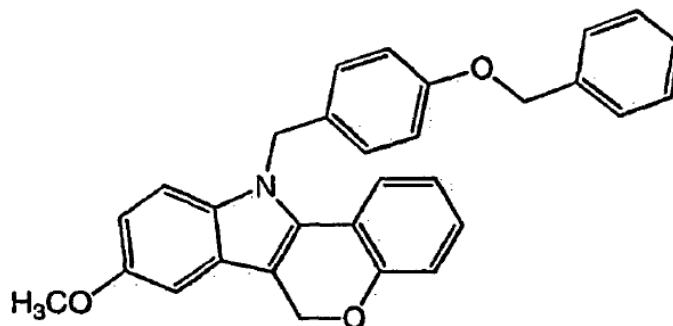
20 Se trató cloruro de acetilo (0,064 ml, 0,896 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml), con 8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (150 mg, 0,598 mmoles) seguido de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,896 mmoles, 0,125 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . A continuación, se calentó lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se repartió la mezcla de reacción entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{NaHCO}_3$  saturado. Se extrajo la fase acuosa dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A continuación, se combinaron las capas orgánicas de las dos extracciones, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron hasta dar un aceite marrón. A continuación, se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 3:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido de color pálido.

25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,98-6,80 (m, 7H), 5,25 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,58 (s, 2H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$ , 294.

### Ejemplo 99

#### 11-(4-benciloxi-bencil)-8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno



50 A una mezcla de 8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (100 mg, 0,398 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió NaH (60%, 24 mg, 0,598 mmoles) a  $0^\circ\text{C}$ . Después de 10 minutos, se añadió a la mezcla de reacción, gota a gota, a  $0^\circ\text{C}$ , cloruro de bencilo (139 mg, 0,598 mmoles). Se calentó lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se combinaron las capas orgánicas de las dos extracciones, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron hasta dar un aceite marrón. A continuación, se purificó el aceite mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 4:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido de color pálido.

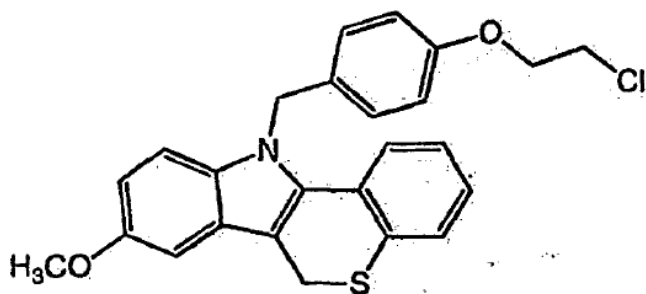
55  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 ~ 6,78 (m, 16H), 5,08 (s, 4H), 5,02 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$ , 448,  $\text{MNa}^+$ , 470.

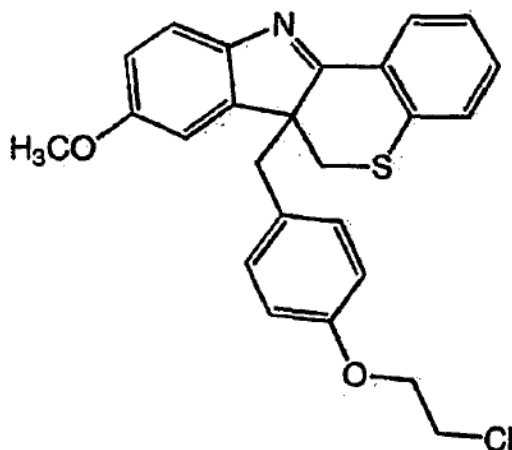
### Ejemplo 100

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

#### 6a-[4-(2-cloro-etoxi)-bencil]-8-metoxi-6,6a-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno



y



Se añadió NaH (60%, 86 mg, 2,14 mmoles) a 8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (520 mg, 1,95 mmoles) en DMF (10 ml) a 0°C. Después de 10 minutos, se añadió a la reacción, gota a gota, a 0°C, el cloruro de bencilo (487 mg, 1,95 mmoles). Se calentó lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl saturado. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se combinaron las capas orgánicas de las dos extracciones, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron hasta dar un aceite marrón. A continuación, se purificó el material bruto (el aceite) mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 4:1 como eluyente) hasta dar ambos productos en forma de sólidos amarillos.

**11-[4-(2-cloro-etoxi)-bencil]-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno:**

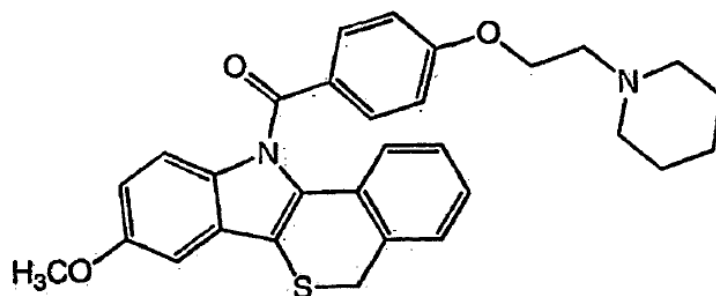
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50-6,82 (m, 11 H), 5,41 (s, 2H), 4,23 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H).  
EM (m/z): MH<sup>+</sup>, 436.

**6a-[4-(2-cloro-etoxi)-bencil]-8-metoxi-6,6a-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno:**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 ~ 6,45 (m, 11H), 4,15 (abq, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,85 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,32 (abq, *J* = 12,5 Hz, 1 H), 3,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,90 (abq, *J* = 12,5 Hz, 1 H).  
EM (m/z): MH<sup>+</sup>, 436.

**Ejemplo de referencia 101**

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



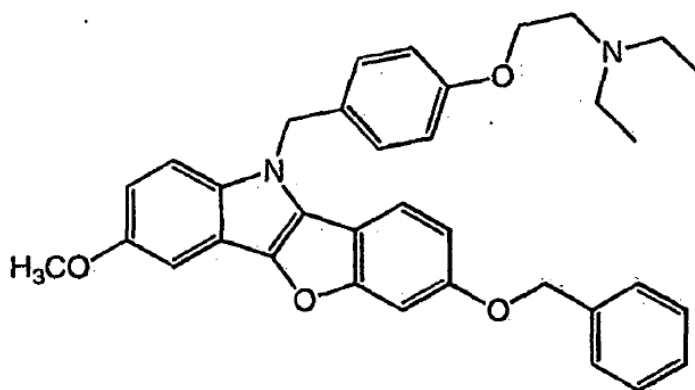
Se disolvió ácido 4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoico (231 mg, 0,808 mmoles) en THF (2 ml). Se añadió a la reacción  $\text{SOCl}_2$  (0,08 ml, 1,01 mmoles) a temperatura ambiente. A continuación, se calentó la mezcla de reacción a  $50^\circ\text{C}$  hasta que se volvió transparente. A continuación, se eliminó el THF y se secó a vacío el cloruro de acilo. Se trató el 8-metoxi-5,11-dihidro-6-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (180 mg, 0,673 mmoles) en DMF (5 ml), con NaH (60%, 0,076 mg, 1,884 mmoles) una porción a  $0^\circ\text{C}$ . Después de la adición de NaH, se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos más. Se añadió a la mezcla de reacción el cloruro de acilo 4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoico en DMF (2 ml). A continuación, se calentó lentamente la reacción a temperatura ambiente. Se añadieron agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se extrajo la capa acuosa tres veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se combinó la capa orgánica de cada extracción, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un aceite marrón. A continuación, se purificó el aceite mediante cromatografía en columna (gel de sílice,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 6:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$ , 499.

#### Ejemplo de referencia 102

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

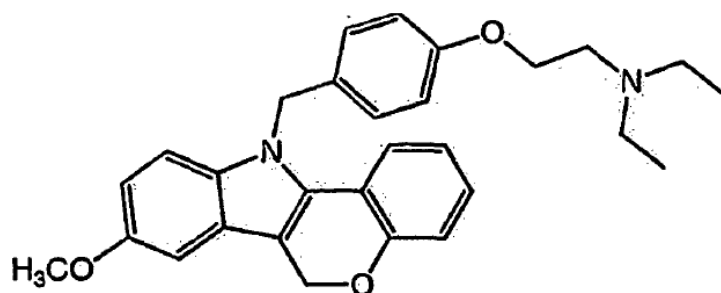


A una mezcla de 7-benciloxi-3-metoxi-10H-benzo[4,5]furo[3,2-b]indol (102 mg, 0,297 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió NaH (37. mg, 60% en aceite mineral, 3,0 eq) seguido de sal de clorhidrato de [2-(4-clorometil-fenoxi)-etil]-dietil-amina (99 mg, 0,356 mmoles) a  $0^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, se calentó a  $25^\circ\text{C}$ ; y se inactivó mediante  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sólido). A continuación, se añadieron a la mezcla EtOAc y agua. A continuación, se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y agua. Se extrajo la capa acuosa tres veces con EtOAc. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró hasta dar el material bruto. Se purificó el material bruto mediante gel de sílice (EtOAc a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 5:1) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido marrón.

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (549).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48-6,78 (m, 15H), 5,46 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,98 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz), 3,88 (s, 3H), 2,82 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz), 2,60 (q, 4H,  $J = 6,7$  Hz), 1,05 (t, 6H).

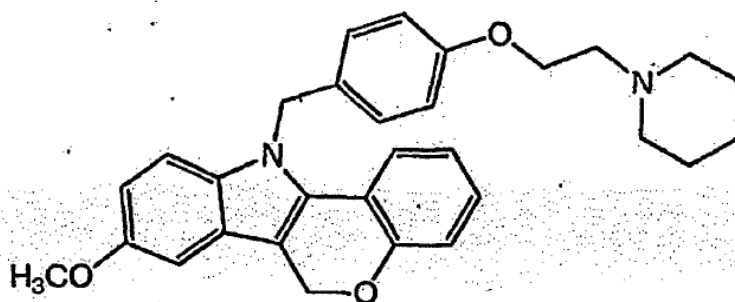
#### Ejemplo de referencia 103

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

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 102, utilizando como material de partida 8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (406 mg, 1,62 mmoles) y sal de clorhidrato de [2-(4-clorometil-fenoxi)-etil]-dietil-amina, se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

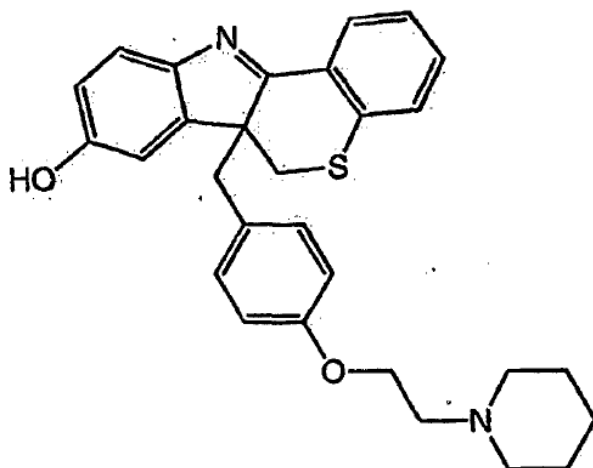
EM (m/z):  $MH^+$  (457).

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,28-6,80 (m, 7H), 5,48 (d, 2H,  $J = 1,5$  Hz), 3,97 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,85 (q, 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**

40 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 102, utilizando como material de partida 8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (150 mg, 0,562 mmoles) y sal de clorhidrato de [2-(4-clorometil-fenoxi)-etil]-ciclohexanil-amina, se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

EM (m/z):  $MH^+$  (468).

**Ejemplo 105****6a-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,6a-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol**

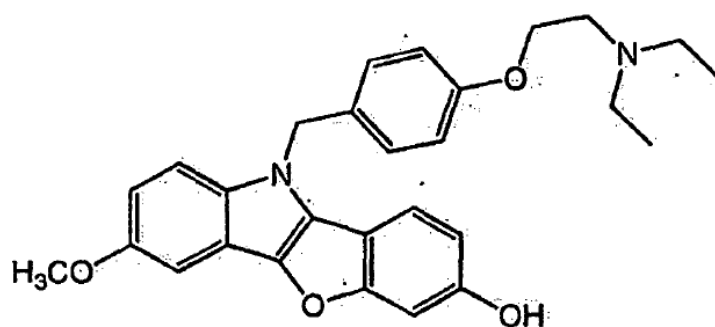
Se trató 8-metoxi-11-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (93 mg, 0,192 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), con EtSH (0,06 ml, 0,768 mmoles) seguido de AlCl<sub>3</sub> (128 mg, 0,959 mmoles) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, se enfrió la reacción a 0°C y se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado para inactivar la mezcla de reacción. Se repartió el residuo entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un aceite marrón. A continuación, se purificó el material bruto (el aceite) mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 4:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90-6,52 (m, 12H), 3,98 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,35 (abq, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,10 (abq, *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).

EM (m/z): MH<sup>+</sup>, 471.

### Ejemplo de referencia 106

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



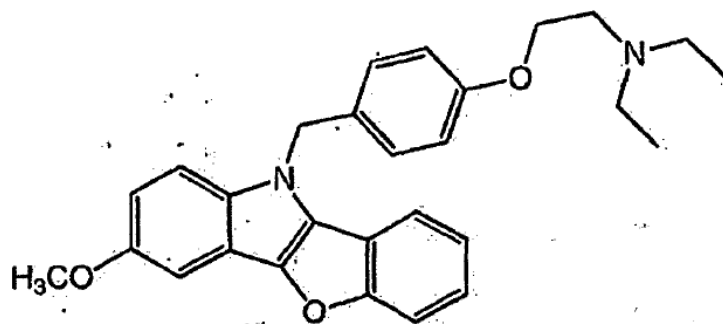
Una mezcla de {2-[4-(7-benciloxi-3-metoxi-benzo[4,5]furo[3,2-b]indol-10-ilmetil)-fenoxi]-etil}-dietil-amina (102 mg, 0,186 mmoles) y Pd/C al 10% (~ 100 mg) en EtOH (10 ml) se agitó en atmósfera de globo de H<sub>2</sub> a 25°C durante toda la noche. Se filtró la solución, se concentró y se purificó hasta dar el compuesto del título en forma de sólido amarillo.

EM (m/z): MH<sup>+</sup> (459).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 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 (q, 4H, *J* = 6,4 Hz), 1,05 (t, 6H, *J* = 6,6 Hz).

### Ejemplo de referencia 107

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

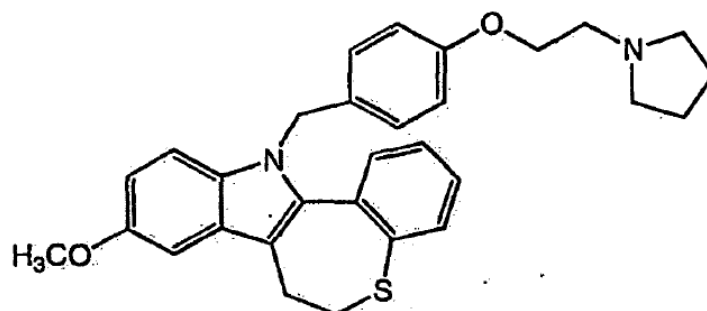


Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 102, utilizando como material de partida 3-metoxi-10H-benzo[4,5]furo[3,2-b]indol (405 mg, 1,517 mmoles) y sal de clorhidrato de 12-(4-clorometil-fenoxi)-etil]-dietil-amina, se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 (q, 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



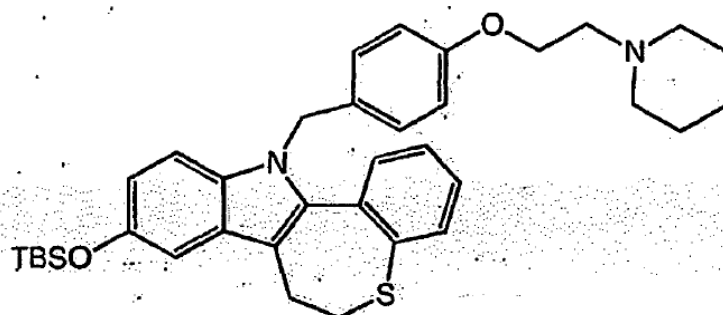
Siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo de referencia 102, utilizando como material de partida 9-metoxi-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azuleno (562 mg) y sal de clorhidrato de [2-(4-clorometil-fenoxi)-etil]-ciclopentil-amina, se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (485).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,12-6,63 (m, 11 H), 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-silaniloxil)-12-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azuleno

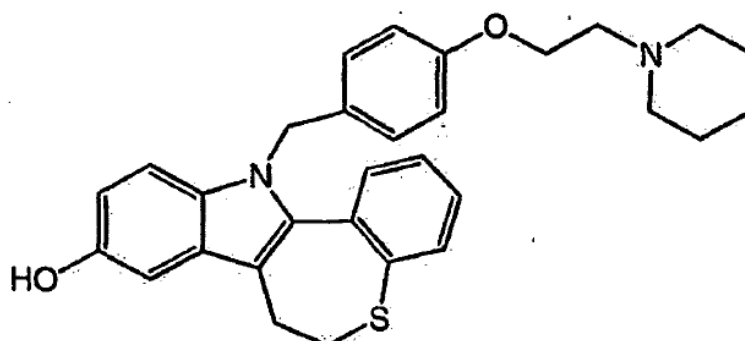


Siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo de referencia 102, utilizando como material de partida 9-(terc-butil-dimetil-silaniloxil)-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azuleno (190 mg, 0,5 mmoles) y sal de clorhidrato de [2-(4-clorometil-fenoxi)-etil]-ciclohexanil-amina, se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón. El compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (586).

#### Ejemplo de referencia 110

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



Se agitó durante 30 minutos, a temperatura ambiente, 9-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-12-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azuleno (130 mg, 0,222 mmoles) en 5 ml de TBAF 1,0 N en solución de THF. Se trató la reacción mediante extracción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  tres veces a partir de agua. La capa orgánica combinada se secó y se concentró y se purificó mediante columna utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y solución de metanol 4:1 hasta

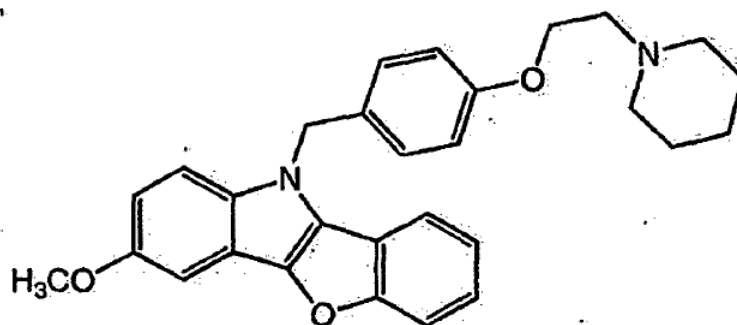
dar el compuesto del título en forma de sólido marrón.

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (485),  $\text{MH}^-$  (483).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,12-8,18 (s, 1 H), 7,58-6,61 (m, 11 H), 4,40 (s, 1 H), 4,05 (m, 2H), 3,34 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz), 3,13 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,53 (s ancho, 4H), 1,58 (s ancho, 4H), 1,39 (m ancho, 2H).

### Ejemplo de referencia 111

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



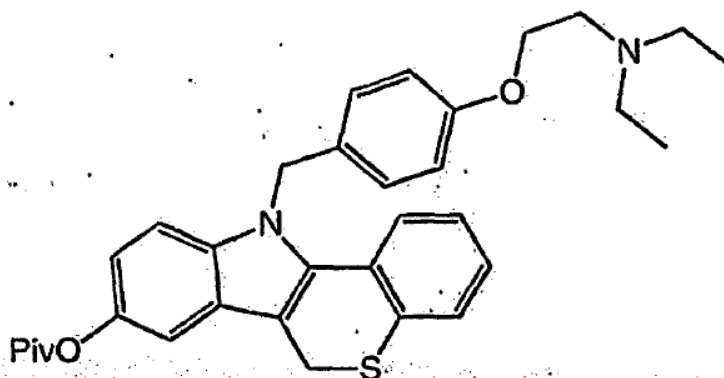
Si siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo de referencia 102, utilizando como material de partida 8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (420 mg, 1,573 mmoles) y 1-[2-(4-clorometil-fenoxi)-etil]-piperidina (1,2 eq.), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (485).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52-6,76 (m, 11H), 5,38 (s, 2H), 4,13, (q, 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

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



Se añadieron PivCl (15  $\mu\text{l}$ , 0,120 mmoles, 1,1 eq.) y piridina, (11  $\mu\text{l}$ , 0,131 mmoles, 1,2 eq.) junto con unas pocas 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 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml). Se repartió la mezcla de reacción entre solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se extrajo la capa acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se secaron y concentraron las capas orgánicas hasta dar el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida hasta dar el compuesto del título en forma de sólido marrón.

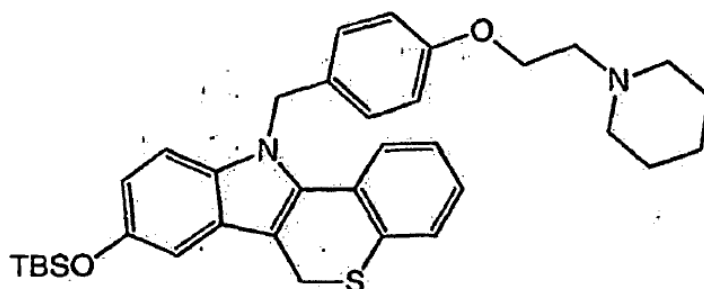
EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (543),  $\text{MH}^-$  (541).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,44-6,74 (m, 11 H), 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 (q, 4H,  $J = 6,5$  Hz), 1,38 (s, 9H), 1,05 (t,  $J = 6,8$  Hz, 6H).

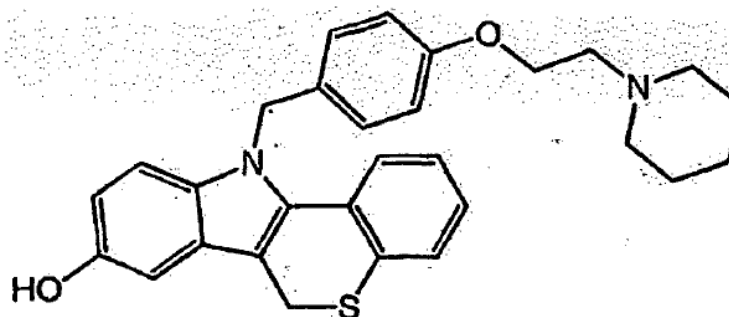
**Ejemplo 113**

**8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-11-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno sólo como referencia y**

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



y



Se añadió NaH (60%, 144 mg, 1,317 mmoles) a 8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (440 mg, 1,197 mmoles) en DMF (5 ml) a 0°C. Después de 10 minutos, se añadió a la reacción, gota a gota, a 0°C 1-[2-(4-clorometil-fenoxi)-etil]-piperidina (382 mg, 1,317 mmoles). Se calentó lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl saturado. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se combinaron las capas orgánicas de las dos extracciones, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron hasta dar un aceite marrón. A continuación, se purificó el material bruto (el aceite) mediante cromatografía en columna (gel de sílice, primero EtOAc y luego CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 4:1 como eluyente) hasta dar 8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-11-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno en forma de espuma de color pálido y 11-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol en forma de sólido amarillo.

**8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-11-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno:**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28-6,52 (m, 11 H), 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).  
EM (m/z): MH<sup>+</sup>, 585, MNa<sup>+</sup>, 607.

**11-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol:**

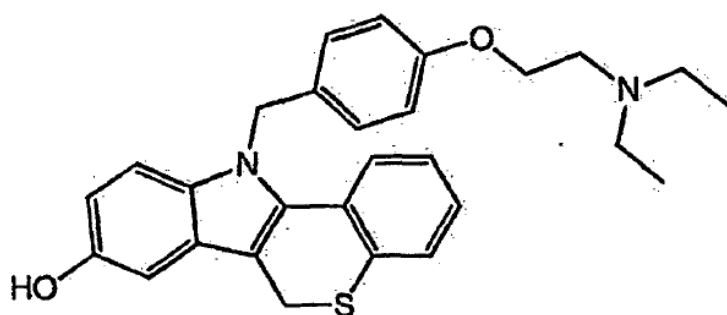
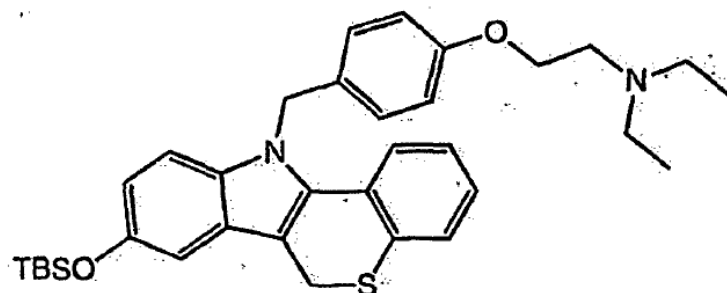
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 ~ 6,72 (m, 12H), 5,32 (s, 2H), 4,15 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,85 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 2,60 (m, 4H), 1,65 (m, 4H), 1,44 (m, 2H).  
EM (m/z): MH<sup>+</sup>, 471.

**Ejemplo de referencia 114**

**2-[4-[8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-6H-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-11-ilmetil]-fenoxil]-etil]-dietil-amina y**

**11-[4-(2-dietilamino-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol**





30

35

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 113, utilizando como material de partida 8-(terc-butildimetil-silaniloxi)-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (490 mg, 1,33 mmoles) y sal de clorhidrato de [2-(4-clorometil-fenoxi)-etil]-dietil-amina (370 mg, 1,33 mmoles), se preparó (2-{4-[8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-6H-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-11-ilmetil]-fenoxy}-etil)-dietil-amina en forma de espuma de color pálido y se preparó 11-[4-(2-dietilamino-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol en forma de sólido amarillo.

**(2-{4-[8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-6H-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-11-ilmetil]-fenoxy}-etil)-dietil-amina:**

40

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25 ~ 6,48 (m, 11 H), 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).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$ , 573.

**11-[4-(2-dietilamino-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol:**

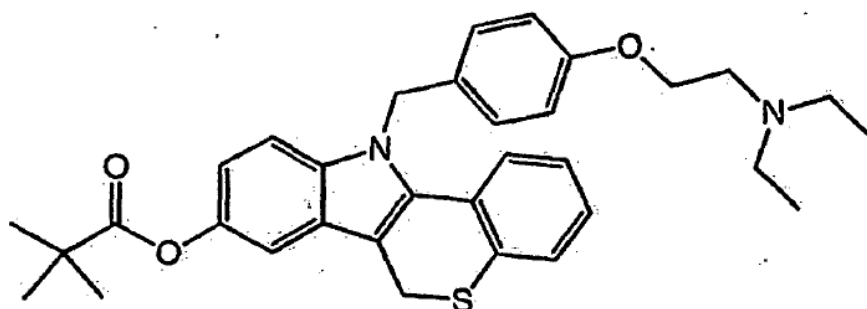
45

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$ , 459.

**Ejemplo de referencia 115**

50

**Ácido 2,2-dimetil-propiónico 11-[4-(2-dietilamino-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-aza-benzoralfluoren-8-il éster**



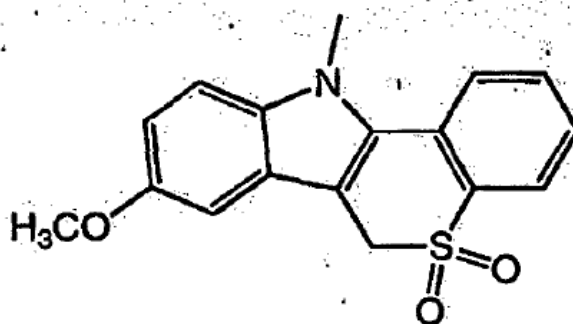
Se trató 11-[4-(2-dietilamino-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol (50 mg, 0,109 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml), con piridina (0,011 ml, 0,131 mmoles) seguido de PivCl (0,015 ml, 0,120 mmoles) a 0°C. Se calentó lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se repartió la mezcla de reacción entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NH<sub>4</sub>Cl saturado. Se extrajo la fase acuosa dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinó la fase orgánica de cada extracción, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un aceite marrón. A continuación, se purificó el material bruto (el aceite) mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 4:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de espuma de color pálido.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 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).

EM (m/z): MH<sup>+</sup>, 544.

### Ejemplo de referencia 116

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



A una solución de 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno en MeOH (3 ml) y H<sub>2</sub>O (5 ml) se añadió OXONE (1,68 g, 2,74 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a 25°C. Se eliminó el disolvente a vacío y a continuación se repartió el residuo entre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se extrajo la capa acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secaron y concentraron las capas orgánicas hasta dar el producto bruto. A continuación, se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida hasta dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

EM (m/z): MNa<sup>+</sup> (336).

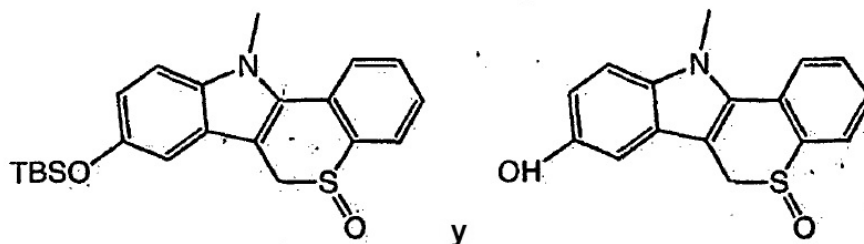
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13-6,91 (m, 7H), 4,52 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

### Ejemplo de referencia 117

#### 5-óxido de 8-(terc-butil-dimetil-silanilo)-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno y

#### 11-metil-5-oxo-6,11-dihidro-5H-5l4-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol y 5,5-dióxido de 8-(terc-butil-dimetil-silanilo)-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno

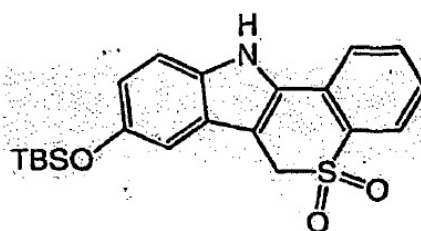
5



10

15

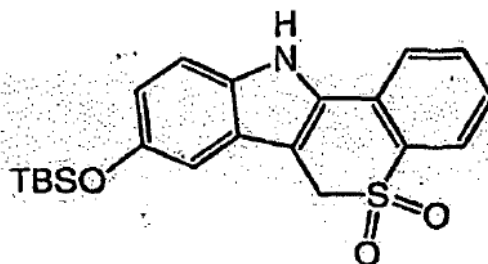
20



25

y

30



35

40

Se agitó a 25°C una mezcla de 8-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxy)-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (490 mg, 1,286 mmoles), preparada como en el ejemplo de referencia 45 y OXONE (791 mg, 1,286 mmoles) en MeOH (2 ml), H<sub>2</sub>O (2 ml) y THF (2 ml). Después de eliminar el disolvente a vacío, se repartió el residuo entre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se extrajo la capa acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secaron y concentraron las capas orgánicas hasta dar el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía hasta dar 5-óxido de 8-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxy)-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno en forma de sólido blanco, 11-metil-5-oxo-6,11-dihidro-5H-5l4-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol en forma de sólido de color pálido y 5,5-dióxido de 8-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxy)-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno en forma de sólido blanco, respectivamente.

50

**5-óxido de 8-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxy)-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno:**

EM (m/z): MH<sup>+</sup> (398), MNa<sup>+</sup> (420).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 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).

55

**11-metil-5-oxo-6,11-dihidro-5H-5l4-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol:**

EM (m/z): MNa<sup>+</sup> (306), MH<sup>+</sup> (282).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04-6,85 (m, 7H), 4,57 (s, 2H), 4,03 (s, 3H).

60

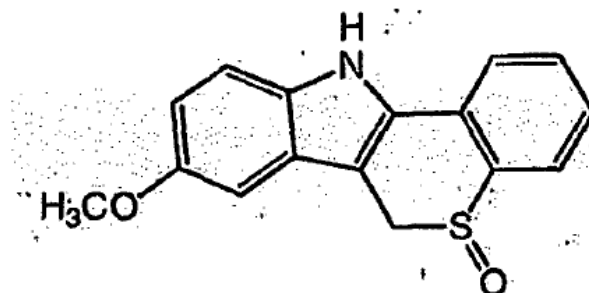
**5,5-dióxido de 8-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxy)-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno:**

EM (m/z): MH<sup>+</sup> (414), MNa<sup>+</sup> (436).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13-6,83 (m, 7H), 4,46 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,22 (s, 6H).

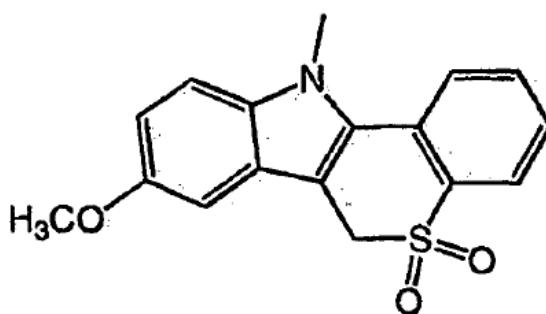
65

**Ejemplo de referencia 118**

**5-óxido de 8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-17-aza-benzo[a]fluoreno**

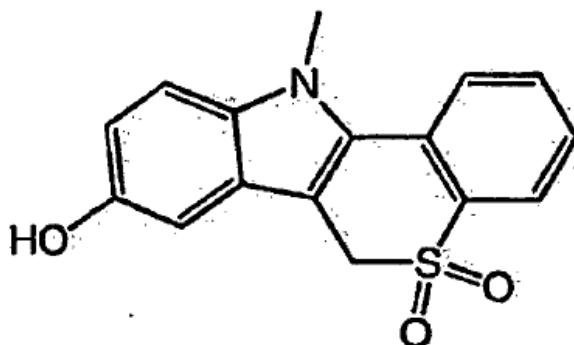
Se trató 8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (79 mg, 0,281 mmoles) en DMF (5 ml), con KO-*t*-Bu (1,0 M en THF, 0,48 ml, 0,48 mmoles) en flujo de O<sub>2</sub> durante 6 horas. A continuación, se repartió la mezcla de reacción entre agua y EtOAc. Se lavó la capa de EtOAc con NH<sub>4</sub>Cl saturado, agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un aceite marrón. A continuación, se purificó el material bruto (el aceite) mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (ancho, s, 1H), 7,85-6,88 (m, 7H), 4,25 (abq, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H).  
EM (m/z): MH<sup>+</sup>, 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 mmoles) en MeOH (3 ml) y agua (3 ml), con OXONE (2,744 mmoles, 1,68 g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas. Se eliminó el disolvente y se repartió el residuo entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se combinó la capa orgánica de cada extracción, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un sólido marrón. A continuación, se purificó el material bruto (el aceite) mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 1:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 ~ 6,85 (m, 7H), 4,45 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).  
EM (m/z): MH<sup>+</sup>, 314.

**Ejemplo de referencia 120****11-metil-5,1-dioxo-6,11-dihidro-5H-5λ<sup>6</sup>-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol**

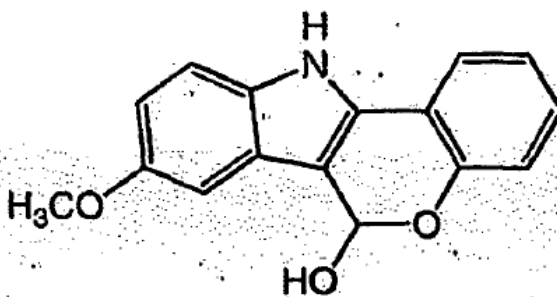
Se calentó una mezcla de sulfona 5,5-dióxido de 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (32 mg, 0,102 mmoles) y sal de HCl de piridina (176 mg, 1,534 mmoles), a 180°C en un tubo sellado durante 30 minutos. Se disolvió el residuo en EtOAc. A continuación, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite para eliminar los sólidos. Se repartió el filtrado entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se combinó la capa orgánica de cada extracción, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un sólido marrón. A continuación, se purificó el material bruto (el aceite) mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 1:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

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

EM (m/z): MH<sup>+</sup>, 298.

### Ejemplo de referencia 121

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



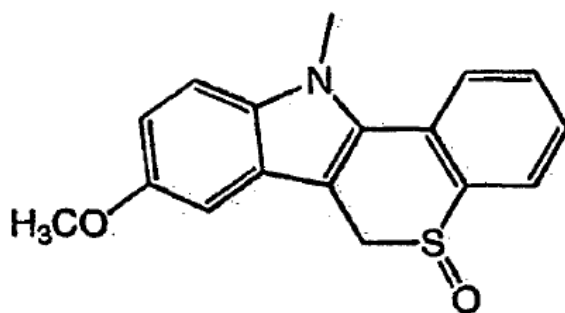
Se trató 8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno (300 mg, 1,194 mmoles) en DMF (5 ml), con KO-t-Bu (1,0 M en THF, 2,0 ml, 2,0 mmoles) en flujo de O<sub>2</sub> durante 6 horas. A continuación, se repartió la mezcla de reacción entre agua y EtOAc. Se lavó la capa de EtOAc con NH<sub>4</sub>Cl saturado, agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un aceite marrón. A continuación, se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 9:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,90 (s, 1 H), 9,75 (ancho, s, 1 H), 7,82-6,85 (m, 7H), 3,82 (s, 3H).

EM (m/z): MH<sup>+</sup>, 268.

### Ejemplo de referencia 122

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

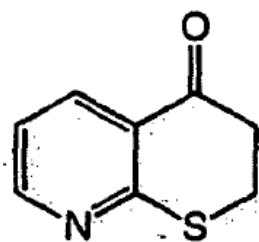


Se trató una solución de 5-óxido de 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (442 mg, 1,573 mmoles) en MeOH (3 ml) y se agua (3 ml), con OXONE (1,573 mmoles, 967 mg) a temperatura ambiente. A continuación, se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas. Se eliminó el disolvente y se repartió el residuo entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se combinó la capa orgánica de las dos extracciones, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un sólido marrón. A continuación, se purificó el material bruto (el aceite) mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 1:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

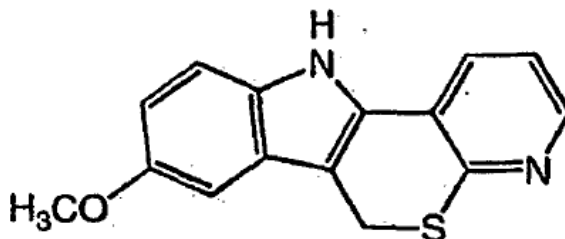
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98-6,98 (m, 7H), 4,32 (abq, J = 12,5 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).

EM (m/z): MH<sup>+</sup>, 298, MNa<sup>+</sup>, 320.

### Ejemplo 123

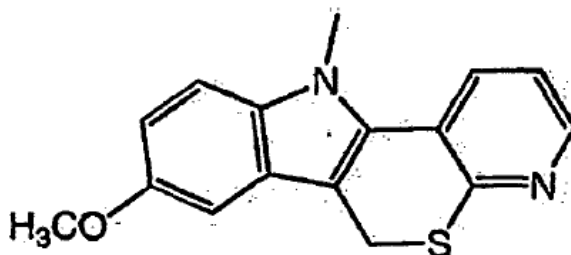
**2,3-dihidro-tiopirano[2,3-b]piridin-4-ona**

15 Siguiendo el procedimiento descrito en Da Settimo, Antonio; Marini, Ana María; 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 aceite incoloro.

**Ejemplo de referencia 124****8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-4,11-diaza-benzo[a]fluoreno**

35 Se calentó a reflujo, durante 5 horas, una mezcla de 2,3-dihidro-tiopirano[2,3-b]piridin-4-ona (2,24 g, 13,6 mmoles) y sal de HCl de 4-metoxi-fenilhidracina (2,60 g, 14,9 mmoles) en EtOH (10 ml). Se enfrió la mezcla de reacción y se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar cualquier sólido en la mezcla. Se eliminó el disolvente a vacío. Se repartió el residuo restante entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavó la capa orgánica de cada extracción con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un aceite marrón. A continuación, se purificó el material bruto (el aceite) mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 1:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido de color pálido.

40 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (ancho, s, 1 H), 7,20-6,55 (m, 7H), 3,78 (s, 2H), 3,60 (s, 3H).  
EM (m/z): MH<sup>+</sup>, 269.

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

55 Se añadió NaH (60%, 41 mg, 1,03 mmoles) a 8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-4,11-diaza-benzo[a]fluoreno (250 mg, 0,933 mmoles) en DMF (3 ml) a 0°C. Después de 10 minutos, se añadió a la reacción, gota a gota, a 0°C, MeI (0,064 ml, 0,93 mmoles). Se calentó lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl saturado. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se combinó la capa orgánica de cada extracción, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre

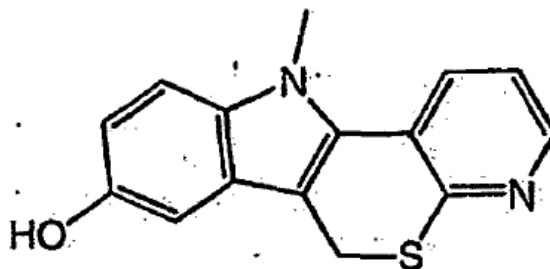
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un aceite marrón. A continuación, se purificó el material bruto (el aceite) mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 1:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 ~ 6,95 (m, 6H), 4,21 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

EM (m/z): MH<sup>+</sup>, 283.

### Ejemplo de referencia 126

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



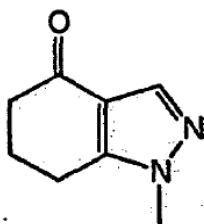
Una mezcla de 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-4,11-diaza-benzo[a]fluoreno (100 mg, 0,355 mmoles) y sal de HCl de piridina (410 mg, 3,55 mmoles) se selló en un tubo y se calentó a 180°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se repartió el residuo entre agua y EtOAc. Se lavó la capa de EtOAc con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un aceite marrón. A continuación, se purificó el material bruto (el aceite) mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 1:1 como eluyente) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28-6,80 (m, 7H), 4,18 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

EM (m/z): MH<sup>+</sup>, 269.

### Ejemplo 127

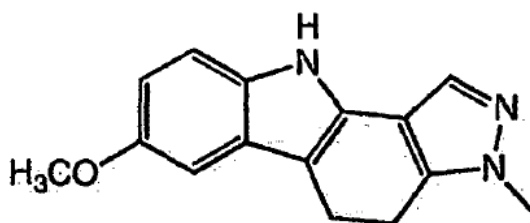
#### 1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-indazol-4-ona



Siguiendo el procedimiento descrito en Schenone, Pietro; Mosti, Luisa; Menozzi, Giulia Journal of Heterocyclic Chemistry 1982, 19, 1355-1361, se preparó el compuesto del título en forma de aceite incoloro.

### Ejemplo de referencia 128

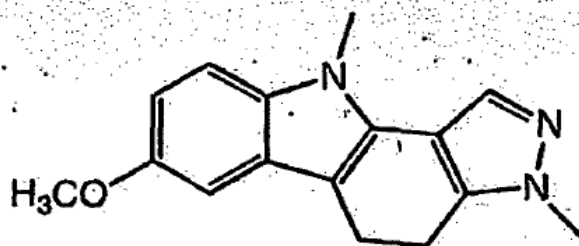
#### 7-metoxi-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2,3,10-triaza-ciclopenta[a]fluoreno



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 124, utilizando (2,54 g) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.  
EM (m/z):  $MH^+$  (254).

5 **Ejemplo de referencia 129**

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



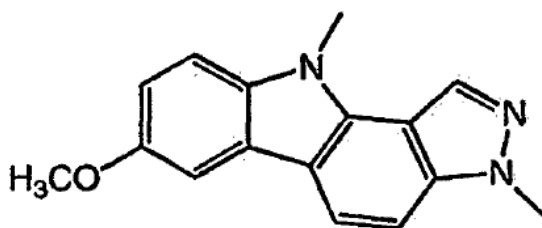
20 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 125, utilizando como material de partida 7-metoxi-3,10-dimetil-3,4,5,10-tetrahidro-2,3,10-triaza-ciclopenta[a]fluoreno (260 mg, 1,03 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

EM (m/z):  $MH^+$  (268).

25  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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**



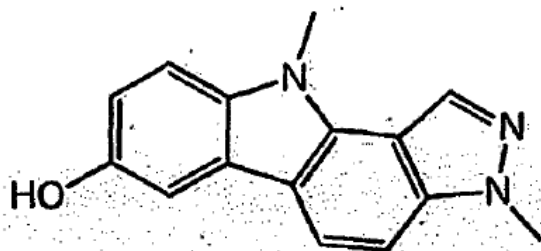
40 Se trató 7-metoxi-3,10-dimetil-3,4,5,10-tetrahidro-2,3,10-triaza-ciclopenta[a]fluoreno (136 mg, 0,51 mmoles) en DMF (2 ml), con  $KO_2$  (5,0 eq.) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó, se concentró. Se purificó el material bruto mediante columna de gel de sílice hasta dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

EM (m/z):  $MH^+$  (266).

45  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,32-7,09 (m, 6H), 4,18 (s, 6H), 3,96 (s, 3H).

50 **Ejemplo de referencia 131**

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



65 Se agitó, a temperatura ambiente, durante 16 horas, una mezcla de 7-metoxi-3,10-dimetil-3,10-dihidro-2,3,10-triaza-ciclopenta[a]fluoreno (55 mg, 0,21 mmoles),  $AlCl_3$  (0,84 mmoles, 4,0 eq.) y EtSH (0,63 mmoles, 3,0 eq.) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml). Se vertió la mezcla de reacción en solución saturada fría de  $NaHCO_3$ , se extrajo con  $CH_2Cl_2$ , se



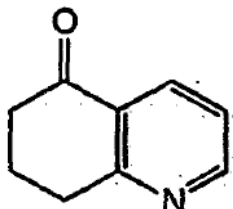
lavó con salmuera y se secó, se concentró hasta dar el producto bruto. A continuación, se purificó el producto bruto mediante cromatografía hasta dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

EM (m/z):  $MH^+$  (252).

5 **Ejemplo 132**

**7,8-dihidro-6H-quinolin-5-ona**

10



15

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

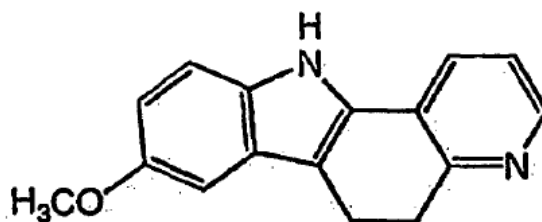
20

**Ejemplo de referencia 133**

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

25

30



35

Si siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 124, utilizando como material de partida 7,8-dihidro-6H-quinolin-5-ona (860 mg, 6,0 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.  
 $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  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).  
 EM (m/z):  $MH^+$  (251).

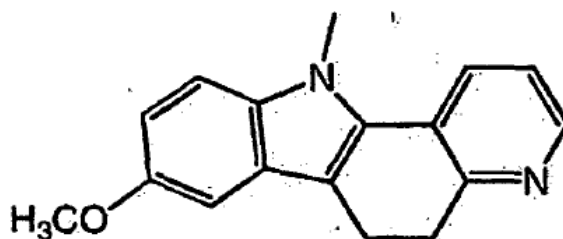
40

**Ejemplo de referencia 134**

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

45

50



55

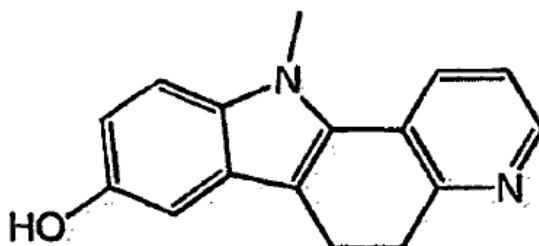
Si siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 125, utilizando como material de partida 8-metoxi-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol (1,25 g, 5,0 mmoles), preparado como en el Ejemplo de referencia 133, se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.  
 $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  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).  
 EM (m/z):  $MH^+$  (265).

60

**Ejemplo de referencia 135**

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

65

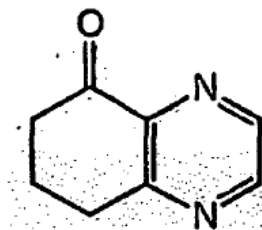


15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 126, utilizando como material de partida 8-metoxi-11-metil-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol (0,8 g), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (250).

**Ejemplo 136**

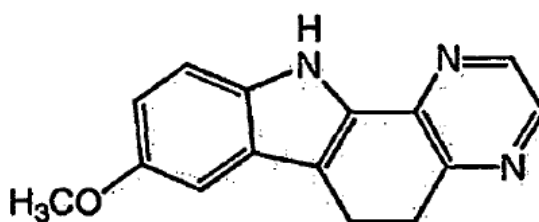
20 **7,8-dihidro-6H-quinoxalin-5-ona**



35 Siguiendo el procedimiento descrito en Chow, Ken; Gil, 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 aceite incoloro.

**Ejemplo de referencia 137**

40 **8-metoxi-5,11-dihidro-6H-pirazino[2,3-a]carbazol**



55 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 124, utilizando como material de partida 7,8-dihidro-6H-quinoxalin-5-ona (740 mg, 5 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

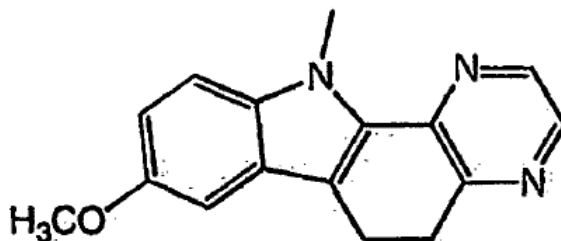
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,15 (ancho, 1 H), 8,20-6,90 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 3,35 (t,  $J = 3,5$  Hz, 2H), 3,15 (t,  $J = 3,5$  Hz, 2H).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (252).

**Ejemplo de referencia 138**

60 **8-metoxi-11-metil-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol**

60

65

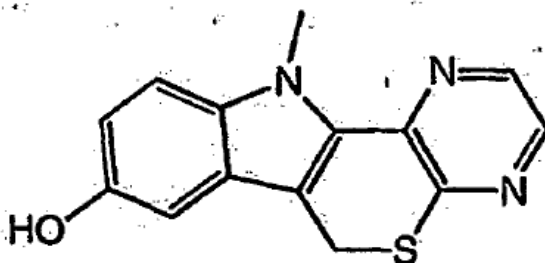


15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 125, utilizando como material de partida 8-metoxi-5,11-dihidro-6H-pirazino[2,3-a]carbazol (500 mg, 2 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido de color pálido.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,5 – 7,5 (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**

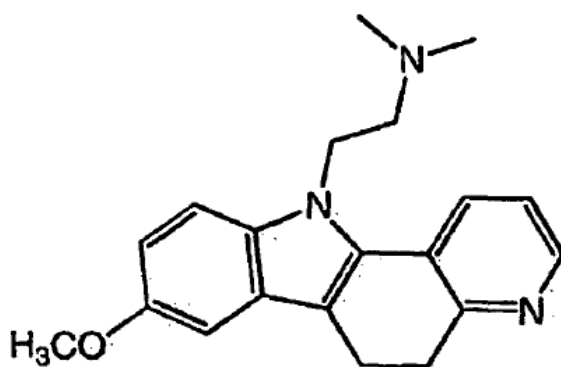


35 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 126, utilizando como material de partida 8-metoxi-11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (260 mg, 1 mmol), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,75 (ancho, 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).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (252),  $\text{MH}^-$  (250).

40 **Ejemplo de referencia 140**

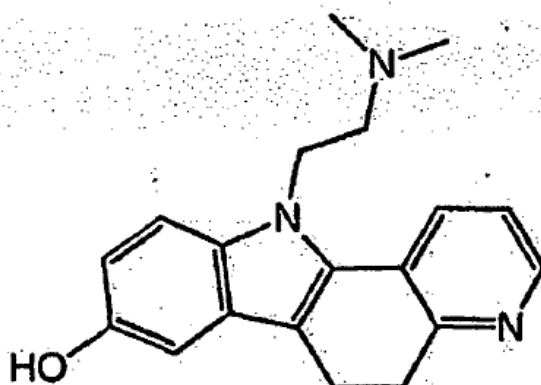
**[2-(8-metoxi-5,6-dihidro-pirido[3,2-a]carbazol-11-il-etil)]-dimetil-amina**



60 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 125, utilizando como material de partida 8-metoxi-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol (1,0 g, 4,0 mmoles) y  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2$  (1,0 eq.), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (323).

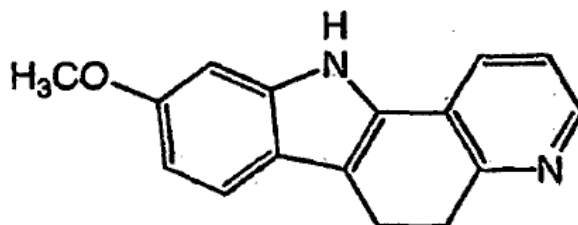
65 **Ejemplo de referencia 141**

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

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 126, utilizando como material de partida [2-(8-metoxi-5,6-dihidro-pirido[3,2-a]carbazol-11-il-etil]-dimetil-amina (1,6 g, 5 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

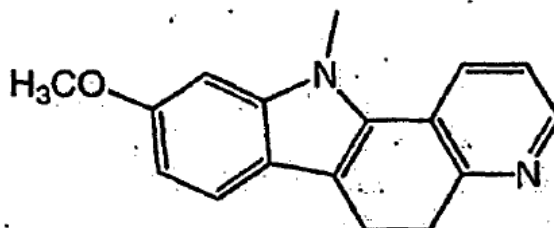
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,40-6,85 (m, 6H), 4,40 (t,  $J = 3$  Hz, 2H), 3,45 (s, 1 H), 3,20 (t,  $J = 3$  Hz, 2H), 2,95 (t,  $J = 3$  Hz, 2H), 2,75 (t,  $J = 3$  Hz, 2H), 2,35 (s, 6H).

25 EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (309).

**Ejemplo de referencia 142****9-metoxi-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol**

45 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 124, utilizando como material de partida 7,8-dihidro-6H-quinolin-5-ona (1,48 g, 10,0 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,40 (ancho, 1 H), 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).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (251).

**Ejemplo de referencia 143****9-metoxi-11-metil-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol**

65 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 125, utilizando como material de partida 9-metoxi-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol (1,40 g, 5,6 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (265).

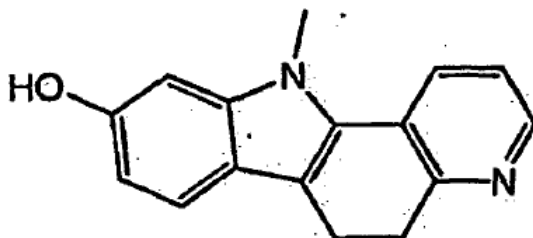
**Ejemplo de referencia 144**

5

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

10

15



20

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 126, utilizando como material de partida 9-metoxi-11-metil-5,11-dihidro-6H-pirido[3,2-a]carbazol (320 mg, 1,2 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{MeOH}$ )  $\delta$  8,20-6,65 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,15 (t,  $J = 3$  Hz, 2H), 2,95 (t,  $J = 3$  Hz, 2H).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (251),  $\text{MH}^-$  (249).

25

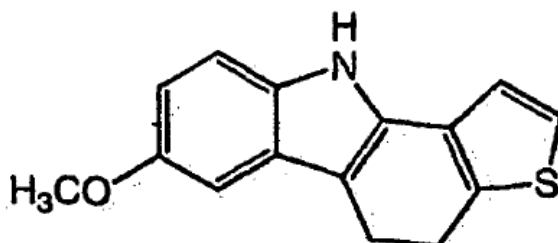
**Ejemplo de referencia 145**

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

30

35

40



45

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 124, como material de partida utilizando 4-ceto-4,5,6,7-tetrahidrotianaftaleno (760 mg, 5,0 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90 (ancho, 1 H), 7,25-6,80 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 3,10 (m, 4H).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (256).

50

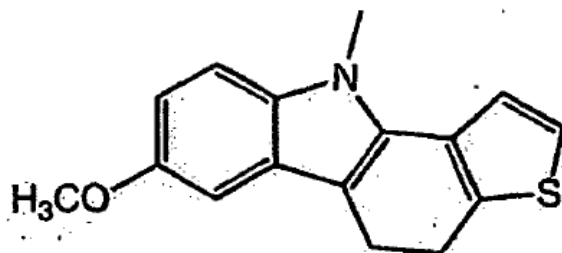
**Ejemplo de referencia 146**

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

55

60

65



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 125, utilizando como material de partida 7-metoxi-5,10-dihidro-4H-tieno[3,2-a]carbazol (800 mg, 3,1 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

EM (m/z):  $MH^+$  (270).

5

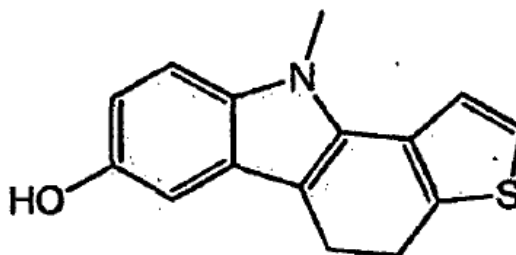
**Ejemplo de referencia 147**

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

10

15

20



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

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

EM (m/z):  $MH^+$  (256).

25

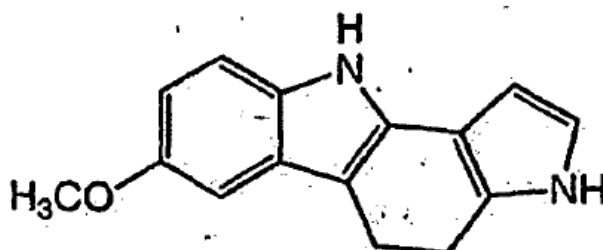
**Ejemplo de referencia 148**

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

30

35

40



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 124, utilizando como material de partida 1,5,6,7-tetrahidro-indol-4-ona (675 mg, 5,0 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

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

EM (m/z):  $MH^+$  (237).

**Ejemplo de referencia 149**

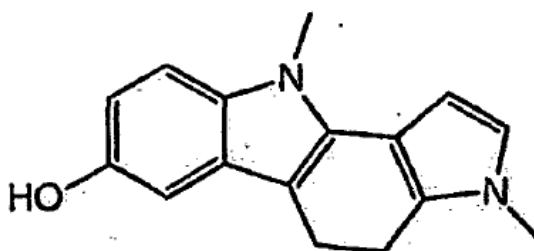
**3,10-dimetil-3,4,5,10-tetrahidro-pirrol[3,2-a]carbazol-7-ol**

50

55

60

65



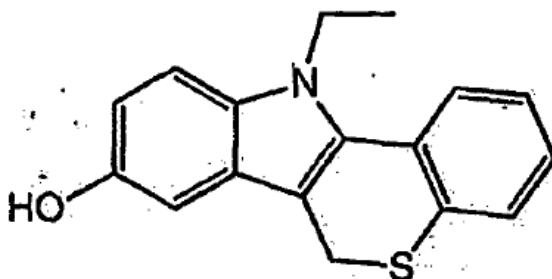
5 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 125, utilizando como material de partida 7-metoxi-3,4,5,10-tetrahidro-pirrol[3,2-a]carbazol (474 mg, 2,0 mmoles), se preparó 7-metoxi-3,10-dimetil-3,4,5,10-tetrahidro-pirrol[3,2-a]carbazol en forma de producto bruto. A continuación, se hizo reaccionar el producto bruto según el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 126 hasta dar el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,40 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H), 7,22 (d,  $J = 7,5$ , 1 H), 6,85 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,02 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 2,85 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (280).

#### 10 Ejemplo de referencia 150

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



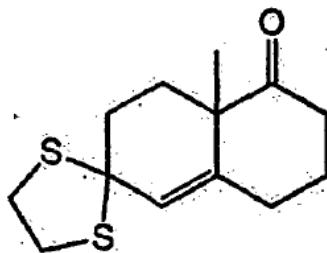
25 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 58, utilizando como material de partida 11-etil-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno (756 mg, 2,56 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (282),  $\text{MH}^+$  (280).

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96-6,82 (m, 7H), 4,28 (q,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 1,52 (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H).

#### Ejemplo de referencia 151

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



50 Se mezcló 3,4,8,8a-tetrahidro-8a-metil-1,6(2H,7H)-naftalenodiona (1,78 g, 10,0 mmoles) con 1,2-Bis-trimetilsilanilsulfanil-etano (2,38 g, 10,0 mmoles) en éter (10,0 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se interrumpió con  $\text{H}_2\text{O}$ , se extrajo con acetato de etilo. Se purificó el producto bruto en cromatografía en columna (Hex:acetato de etilo, 1:1) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,65 (s, 1 H), 3,35 (m, 2H), 3,25- (m, 1 H), 2,70-2,50 (m, 2H), 2,35-2,00 (m, 7H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,25 (s, 3H).

55 EM (m/z):  $\text{M}+\text{Na}$  (277).

#### Ejemplo de referencia 152

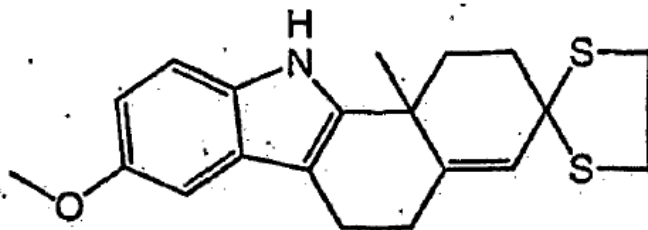
##### 3-[1,4-ditia]-8-metoxi-11b-metil-2,5,6,11,11b-hexahidro-1H-benzo[a]carbazol

60

65

5

10



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida 4-metoxi-hidracina 6-[1,4-ditia]-8a-metil-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-2H-naftalen-1-ona (1,27 g, 5,0 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

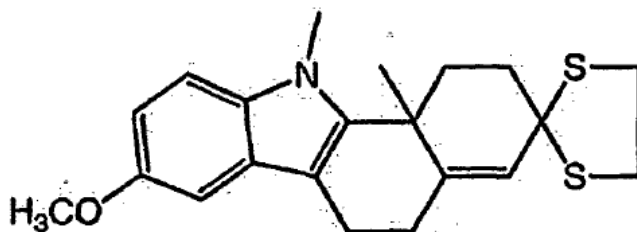
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (ancho, 1H), 7,35-6,70 (m, 3H), 5,70 (s, 1 H), 3,80 (s, 3H), 3,40-2,30 (m, 12H), 1,40 (s, 3H).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (358).

#### Ejemplo de referencia 153

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

25

30



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 3-[1,4-ditia]-8-metoxi-11b-metil-2,5,6,11,11b-hexahidro-1H-benzo[a]carbazol del ejemplo de referencia 152 (700 mg, 2 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

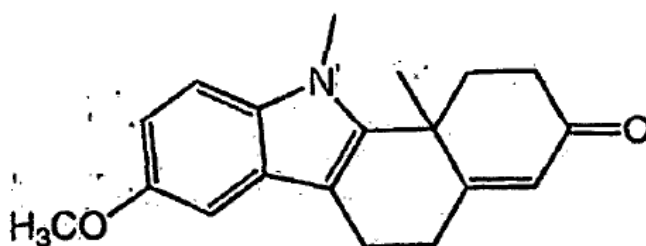
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35-6,70 (m, 3H), 5,70 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,40-2,10 (m, 12H), 1,40 (s, 3H).  
EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (372).

#### Ejemplo de referencia 154

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

45

50



55

Se mezcló una mezcla de 3-[1,4-ditia]-8-metoxi-11,11b-metil-2,5,6,11b-hexahidro-H-benzo[a]carbazol (700 mg, 1,9 mmoles) en THF (20 ml) y agua (3,0 ml), con  $\text{CaCO}_3$  (0,33 g, 3 mmoles) y  $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$  (1,5 ml, solución 2,0 M). Después de 10 minutos a  $25^\circ\text{C}$ , la mezcla de reacción se volvió de color negro. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite. Se eliminó el disolvente y se repartió el residuo entre EtOAc y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía hasta dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

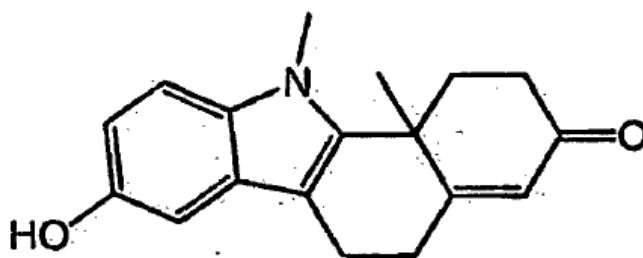
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (ancho, 1H), 7,35-6,75 (m, 3H), 5,90 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,00-2,20 (m, 8H), 1,65 (s, 3H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (281).

65

#### Ejemplo de referencia 155

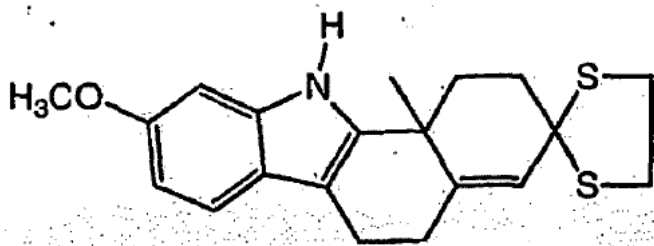


**8-hidroxi-11,11b-dimetil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-benzo[a]carbazol-3-ona**

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 58, utilizando como material de partida 8-metoxi-11,11b-dimetil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-benzo[a]carbazol-3-ona (500 mg, 1,8 mmoles), preparada como en el ejemplo de referencia 154, se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,12-6,77 (m, 3H), 5,95 (s, 1 H), 4,70 (ancho, 1 H), 3,78 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,79-2,52 (m, 6H), 2,21 (m, 1 H), 1,70 (s, 3H).

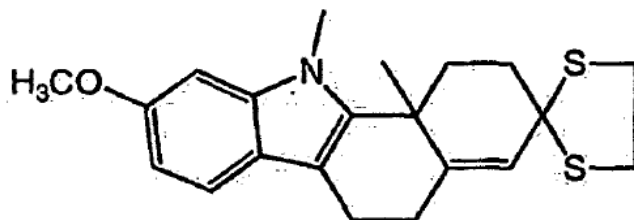
EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (267).

**Ejemplo de referencia 156****3-[1,4-ditia]-9-metoxi-11b-metil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-benzo[a]carbazol**

40 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como materiales de partida 3-metoxi-hidracina y 6-[1,4-ditia]-8a-metil-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-2H-naftalen-1-ona (0,8 g, 3,2 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (ancho, 1 H), 7,40-6,70 (m, 3H), 5,70 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,40-2,30 (m, 12H), 1,40 (s, 3H).

EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (358).

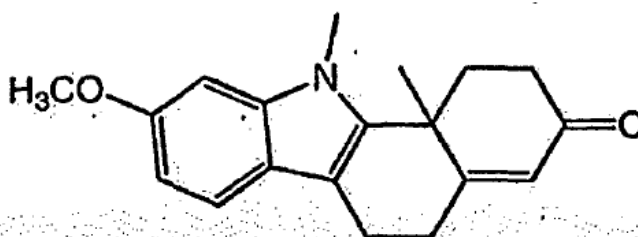
**Ejemplo de referencia 157****3-[1,4-ditia]-9-metoxi-11,11b-dimetil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-benzo[a]carbazol**

60 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 3-[1,4-ditia]-9-metoxi-11b-metil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-benzo[a]carbazol del Ejemplo 168 (700 mg, 2 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

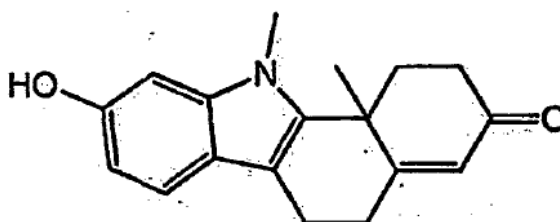
EM (m/z):  $\text{MH}^+$  (372).

**Ejemplo de referencia 158**

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

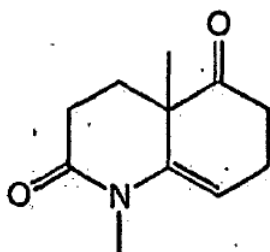
15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 154, utilizando como material de partida 3-[1,4-ditia]-9-metoxi-11,11b-dimetil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-benzo[a]carbazol del ejemplo de referencia 157 (700 mg, 1,9 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45-6,75 (m, 3H), 5,90 (s, 1 H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,00-2,20 (m, 8H), 1,65 (s, 3H).  
EM (m/z): MH<sup>+</sup> (281).

**Ejemplo de referencia 159****9-hidroxi-11,11b-dimetil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-benzo[a]carbazol-3-ona**

35 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 58, utilizando como material de partida 9-metoxi-11,11b-dimetil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-benzo[a]carbazol-3-ona (150 mg, 0,5 mmoles), preparada como en el ejemplo de referencia 158, se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

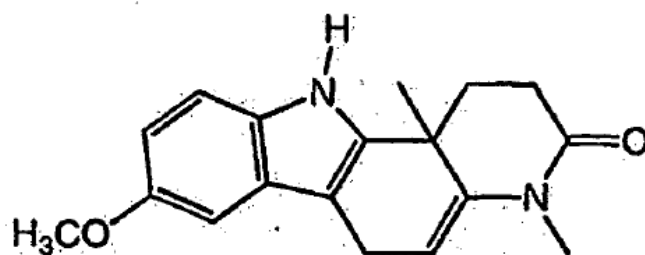
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,10-6,70 (m, 3H), 5,90 (s, 1 H), 4,80 (ancho, 1 H), 3,75 (s, 3H), 2,95 (m, 1 H), 2,70-2,50 (m, 6H), 2,20 (m, 1 H), 1,70 (s, 3H).  
EM (m/z): MH<sup>+</sup> (267).

**Ejemplo 160****1,4a-dimetil-4,4a,6,7-tetrahidro-1H,3H-quinolina-2,5-diona**

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

**Ejemplo de referencia 161****8-metoxi-4,11b-dimetil-1,2,4,6,11,11b-hexahidro-pirido[3,2-a]carbazol-3-ona**

65



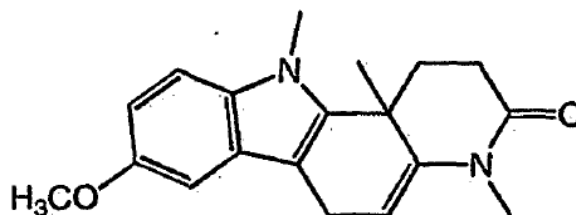
15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, utilizando como material de partida 1,4a-dimetil-4,4a,6,7-tetrahydro-1*H*,3*H*-quinolina-2,5-diona (1,0 g, 5,2 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25-6,80 (m, 3H), 5,50 (t, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,50 (s, 3H).

20 EM (m/z): MH<sup>+</sup> (296).

### Ejemplo 162

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



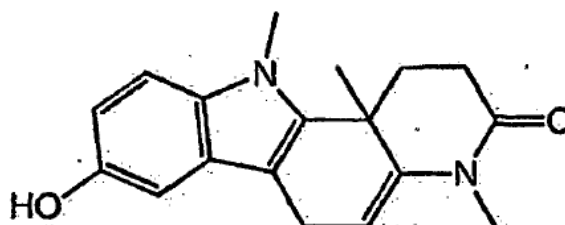
35 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33, utilizando como material de partida 8-metoxi-4,11b-dimetil-1,2,4,6,11,11b-hexahidro-pirido[3,2-a]carbazol-3-ona (1,0 g, 3,1 mmoles), se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

40 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25-6,85 (m, 3H), 5,50 (t, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 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).

EM (m/z): MH<sup>+</sup> (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

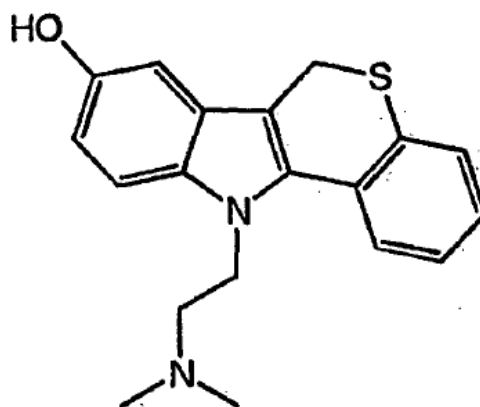


60 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 58, utilizando como material de partida 8-metoxi-4,11,11b-trimetil-1,2,4,6,11,11b-hexahidro-pirido[3,2-a]carbazol-3-ona, se preparó el compuesto del título en forma de sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25-6,85 (m, 3H), 5,50 (t, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 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).

EM (m/z): MH<sup>+</sup> (297).

### EJEMPLO 164

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

25

Se calentó a 210°C, durante 30 minutos, una mezcla de [2-(8-metoxi-6H-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-11-il)-etil]-dimetil-amina (800 mg, 2,39 mmoles) y HCl de piridina (3,01 g, 23,7 mmoles, 10 eq.). A continuación, se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrajo la capa acuosa tres veces con EtOAc. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un material bruto. Se purificó el material bruto mediante gel de sílice (EtOAc a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 5:1) hasta dar el compuesto del título en forma de sólido marrón.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 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).  
EM (m/z): MH<sup>+</sup> (325), MNa<sup>+</sup> (347).

**Ejemplo 165****Ensayo FlashPlate del receptor de estrógenos α**

35

Este ensayo controla la unión del estrógeno marcado radiactivamente al receptor de estrógenos. Se realiza en un BioMek 2000 (Beckman). Las placas se leen en un contador de centelleo (Packard TopCount), siendo la disminución de los recuentos una señal de la unión de un compuesto al receptor. El ensayo se realizó según el procedimiento descrito por Allan, *et al.*, Anal. Biochem. (1999), 275 (2), 243-247.

40

El primer día, se añadieron 100 µl de tampón de cribado de estrógenos (ESB, Panvera) que contenía ditiotreitól 5 mM (DTT, Panvera), 0,5 µg de anticuerpo monoclonal de ratón anti-receptores de estrógenos (SRA-1010, Stressgen) y 50 ng de receptor de estrógenos α humano purificado (Panvera), a cada pocillo de una placa FlashPlate Plus de 96 pocillos reticulada con anticuerpos de cabra anti-ratón (NEN Life Sciences). Se selló la placa y se incubó a 4°C durante toda la noche.

45

El segundo día, se lavó cada pocillo tres veces con 200 µl de PBS, pH 7,2, a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron a cada pocillo 98 µl de estrógeno marcado radiactivamente (0,5 nM, lo que equivale a 6 nCi para un lote de 120 Ci/mmol, Amersham), diluido en ESB y ditiotreitól 5 mM (DTT). A continuación, se añadieron a los pocillos individuales 2,5 µl de compuesto de ensayo diluido en dimetilsulfóxido/HEPES 50 mM al 30% (v/v), pH 7,5. Se mezclaron los pocillos tres veces por aspiración, se selló la placa y se incubó a temperatura ambiente durante una hora. A continuación se realizó el recuento de los pocillos durante 1 minuto en un contador de centelleo TopCount (Packard).

**EJEMPLO 166****Ensayo de polarización de fluorescencia del receptor de estrógenos β**

55

60

Este ensayo controla la unión de un análogo de estrógeno fluorescente (Fluormone ES2, Panvera) al receptor de estrógenos. Las placas se leen en un fluorímetro que puede establecerse en el modo de polarización. Una disminución de la fluorescencia con respecto al vehículo testigo es una señal 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 en todo este procedimiento. (Las burbujas en la superficie de la reacción interrumpen el flujo de luz, que influyen en la lectura de polarización). Sin embargo, también es crucial mezclar eficazmente los componentes de reacción tras la adición al pocillo.

Se preparó, en hielo, una mezcla estándar 2X de tampón de ensayo (Panvera), DTT 10 nM y ES2 40 nM. También se preparó, en hielo, una mezcla de reacción 2X de tampón de ensayo (Panvera) y HER-β 20 nM (Panvera) y ES2 40 nM.

5 Se prepararon las diluciones del compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido/HEPES 50 mM al 30% (v/v), pH 7,5. En este momento, las diluciones eran 40X la concentración final necesaria.

10 A continuación, se añadió a cada pocillo la mezcla estándar a 50 µl. Se añadió a todos los pocillos la mezcla de reacción a 48 µl. Se añadió a los pocillos apropiados la dilución del compuesto a 2,5 µl. Se mezclaron las mezclas de reacción utilizando una pipeta manual, se colocó en la placa un rollo de cubierta adhesiva de papel de aluminio y se incubó la placa a temperatura ambiente durante 1 hora.

15 A continuación se leyó cada pocillo de la placa en un analizador LjL con una longitud de onda de excitación de 265 nm y una longitud de onda de emisión de 538.

### **Ejemplo 167**

#### **Unión a receptores de andrógenos utilizando citosol de próstata ventral de rata**

20 Para cada preparación se utilizaron ratas Sprague Dawley o Wistar (Charles River, 200 g-300 g). El día antes de preparar el citosol, se castró a las ratas utilizando procedimientos quirúrgicos convencionales.

25 Las ratas se sacrificaron mediante asfixia por dióxido de carbono. A continuación, se retiraron rápidamente las próstatas de las ratas y se colocaron en hielo en tubos de plástico de 50 ml previamente pesados y previamente enfriados. En cada tubo se colocaron como máximo cinco próstatas. A continuación, se pesaron los tubos y se calcularon los pesos en húmedo del tejido prostático.

30 A continuación, se añadió al tejido prostático refrigerado 1 ml/mg tejido de tampón de homogeneización enfriado. El tampón de homogeneización se preparó en el momento mezclando Tris.HCl 10 mM, pH 7,4, molibdato sódico 1 mM, EDTA 1,5 mM, ditiotreitól 1 mM, glicerol al 10% (v/v) y cóctel inhibidor de proteasa al 1% (Sigma P 8340).

35 Se homogeneizó el tejido prostático en un cuarto frío utilizando un homogeneizador Polytron PT3000 (Brinkmann) previamente enfriado. La homogeneización se realizó a un ajuste de velocidad de 20, tres veces durante ráfagas de 10 segundos. Los tubos que contenían el tejido prostático se mantuvieron en hielo durante la homogeneización. Se dejó reposar en hielo el homogeneizado durante 20 segundos entre las ráfagas.

40 A continuación, se colocó el homogenado en tubos de ultracentrífuga de policarbonato de 3 ml previamente enfriados y se centrifugaron en el rotor TLA-100 de una ultracentrífuga TL-100 durante 12 minutos a 100.000 rpm, a 4°C. Se almacenó el sobrenadante resultante en alícuotas de 1 ml a -80°C hasta que se necesitase.

Se determinó la unión al receptor de andrógenos según el protocolo descrito en el ejemplo 164 utilizando el citosol de rata anteriormente preparado.

45 Se determinó el % de inhibición ensayando las diluciones del compuesto de ensayo (normalmente duplicados de 10 µM) en el ensayo de unión. Se midieron los recuentos por pocillo y se determinaron los porcentajes de inhibición. Se determinaron las  $CI_{50}$  de la unión al receptor de andrógenos ensayando diluciones en serie del compuesto de ensayo (normalmente diez diluciones semilogarítmicas por duplicado a partir de 10 µM) en el ensayo de unión. Se midieron los recuentos por pocillo y se determinaron las  $CI_{50}$  mediante regresión lineal.

50

### **Ejemplo 168**

#### **Ensayo de unión al receptor de progesterona**

55 A un placa Microflour 2 Black (Dyrex, Chantilly, VA), se añadieron tampón de cribado de RP, ditiotreitól 5 mM, dominio de unión a ligando del receptor de progesterona humano 40 nM y Fluormone PL Red 2 nM (todos de Invitrogen, Carlsbad, CA), junto con compuesto de ensayo a la concentración deseada. Se cubrió la placa con papel de aluminio y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se leyó la placa en un lector de polarización de fluorescencia LjL Analyst (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

60

65 Se determinó el % de inhibición ensayando diluciones del compuesto de ensayo (normalmente duplicados de 10 µM) en el ensayo de unión. Se midieron los recuentos por pocillo y se determinaron los porcentajes de inhibición. Se determinaron las  $CI_{50}$  de la unión al receptor de progesterona ensayando diluciones en serie del compuesto de ensayo (normalmente diez diluciones semilogarítmicas por duplicado a partir de 10 µM) en el ensayo de unión. Se midieron los recuentos por pocillo y se determinaron las  $CI_{50}$  mediante regresión lineal.

**EJEMPLO 169****Ensayo de unión al receptor de andrógenos de células enteras COS-7, transducción adenoviral**5 Primer día:

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 de ternera fetal tratado con carbón vegetal al 10% (v/v) (Hyclone) y sin rojo de fenol. A continuación, se incubaron las células durante toda la noche a 37°C en CO<sub>2</sub> humidificado al 5% (v/v).

10 Segundo día:

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

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

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

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

30 Se eliminó el medio de las placas de 96 pocillos por inversión y se secaron las placas muy brevemente, invertidas, sobre una toalla estéril. Tan pronto como fue posible después de la eliminación del medio, se añadieron a cada pocillo 40 µl del compuesto de ensayo diluido, por duplicado. A continuación, se añadieron a cada pocillo 40 µl del [<sup>3</sup>H]R1881 2,5 nM y 20 µl del adenovirus diluido. A continuación, se incubaron las placas durante 48 horas a 37°C en CO<sub>2</sub> humidificado al 5% (v/v).

Cuarto día:

35 Se eliminó por inversión el medio de las placas anteriormente incubadas y se secaron. A continuación, se lavó cada pocillo con 0,35 ml de PBS 1X. A continuación, se eliminó por inversión el PBS de las placas y se secaron las placas.

40 A continuación, se añadieron a cada pocillo 50 µml de Triton X-100 (Sigma) en PBS 1X al 0,5% (v/v) y se colocaron las placas en un agitador rotatorio durante 5 minutos. A continuación, se transfirió el contenido de cada pocillo a una placa de centelleo OptiPlate-96 (Packard). A continuación, se añadieron a cada pocillo 0,2 ml de Microscint-20 (Packard) y se hizo el recuento de los pocillos en un TopCount (Packard).

45 Se determinó el porcentaje de inhibición ensayando diluciones del compuesto de ensayo (normalmente duplicados de 10 µM) en el ensayo de unión. Se midieron los recuentos por pocillo y se determinaron los porcentajes de inhibición. Se determinaron las CI<sub>50</sub> de la unión al receptor de andrógenos ensayando diluciones en serie del compuesto de ensayo (normalmente diez diluciones semilogarítmicas por duplicado a partir de 10 µM) en el ensayo de unión. Se midieron los recuentos por pocillo y se determinaron las CI<sub>50</sub> mediante regresión lineal.

50 Los compuestos representativos de la presente invención se ensayaron según los procedimientos descritos en los ejemplos 165, 166, 167, 168 y 169 anteriormente indicados para determinar la unión a los receptores de estrógenos, andrógenos y progestina, con los resultados que figuran en la Tabla 8.

55 Los resultados que figuran en la Tabla 8 que se presenta a continuación, para el receptor de estrógenos α y el receptor de estrógenos β figuran como las CI<sub>50</sub> en µM o el % de inhibición a 10 µM; para el receptor de andrógenos, los resultados del citosol de rata figuran como las CI<sub>50</sub> en µM o el % de inhibición a 1 µM; para las células COS-7 de rata con receptor de andrógenos, los resultados figuran como las CI<sub>50</sub> en µM o el % de inhibición a 3 µM; y para el receptor de progestina, los resultados figuran como las CI<sub>50</sub> en µM o el % de inhibición a 10 µM.

60 Los datos para aquellos compuestos que no se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones se proporcionan sólo como referencia.

65

Tabla 8

	Nº1 ID	Estrógeno α	Estrógeno β	Citosol de rata con andrógeno	Cos-7 de rata con andrógeno	Progestina
5	3	0,18 µM				
	8	1,6 µM	0,26 µM	43%	4 µM	
	9	10 µM	0,85 µM	20%	0,8 µM	3,2 µM
	10	10 µM	10 µM	-0,2%	7,5 µM	54%
10	11	14%	-1%	1,5%		22%
	12	22%	12%	0,5%	1,5 µM	0,27 µM
	14				1 µM	
	15	1,8%	22%			2,4 µM
	16			-62%	6 µM	
15	17	4%	8,8%	1,5%	0,8 µM	18%
	20			-16%		
	22			-33%		
	23			3%		
	24	0,022 µM	0,068 µM			
20	29			-12%	10 µM	
	30	2,2 µM	10 µM	-17%		
	32	10 µM	5 µM	23,5%	4,5 µM	
	34	0,25 µM	55%	0,25 µM	1,3 µM	0,099 µM
	36			5,5%		
25	37	10µM	0,44 µM			
	39	0,6 µM				
	40	2,6 µM				
	42	5%	8,5%	-12%		9 µM
	43	1%	15%	-20%		8,4 µM
30	44	3,2%	20%	-9,0%	3,7 µM	1,6 µM
	47	2,3 µM	0,76 µM	56,5%	3 µM	1,1 µM
	48	0,45 µM	0,013 µM		2,1 µM	0,9 µM
	50	0,018 µM	0,051 µM			
35	52	-2,5%	2%	9,75%		29%
	53	0,62 µM	0,51 µM	39,5%	4 µM	1,2 µM
	54	-10%	0,51%	-24%		10 µM
	57			-20%		10 µM
	61	0,4 µM	10 µM			
40	63	4%	5,5%	-1,6%		7,6%
	65	8,2%	6,5%	115%	0,3 µM	0,097 µM
	68	19,9%	27,8%	14,6%	2,2 µM	5,7 µM
	69	2,3%	6,8%	13,5%		2,2 µM
	70	0,11 µM	0,065 µM	-11%	3,4 µM	3,2 µM
45	71	29,5%	30,5%	97,5%	0,2 µM	2,4 µM
	72	27%	32%	-9,0%		2,9 µM
	73	1,7%	7,7%	-7,0%		50%
	74	7,8%	15%	54,5%		53,5%
50	75	10 µM	1,6 µM	64,5%	3,4 µM	1,5 µM
	76	-0,1%	16%	55%	10 µM	2,7 µM
	77	1,2%	8,1%	-6,5%		3,1 µM
	78	14%	42%	10%		0,91 µM
	79	8,25 µM	1,2			0,057 µM
55	80	5,7%	8,7%	94,5%	1,56 µM	0,77 µM
	81	16%	11%	63%		1,1 µM
	82	16%	18%	97%		0,064 µM
	83	11%	22%			0,82 µM
	84	4%	1,4%	4,6%		1,7 µM
60	85	14%	46%	71%	0,6 µM	0,1 µM
	86	18%	31%	13%		2,6 µM
	87	22%	8%	8,5%		10,5%
	88	21%	2%	4,9%		6,8%
	89	7,5%	14%	5,8%		0,39 µM
65	91	10%	4%	47%	0,5 µM	38,5%

ES 2 446 044 T3

	93	11%	12%	78%	0,3 µM	40,3%
	94	11%	7%	19%		21,5%
	95	12%	10%			18%
5	100	0,97 µM	0,085 µM	87%		0,9 µM
	101	0%	3%	30%		22%
	103	2,5%	3,5%	-22%		7,65%
	105	10 µM	0,63 µM	88%		0,18 µM
	106	6,2%	5,4%	12%		1,7 µM
10	109	3,4%	22%		2,2 µM	5,3 µM
	110	6,06%	9,3%		0,93	4,34
	111	4,4%	7,6%			14%
	112	5%	13%			2,1%
	118	2,8 µM	0,09 µM			9,1 µM
15	119	0,47 µM	0,51 µM			
	121	1,2µM				
	124	1,2 µM				
	125	6,9%	24%		5 µM	4,6 µM
	126	4,6 µM	0,91 µM			0,99 µM
20	133	10%	7,2%			50%
	134	2,35%	5,2%		3µM	3µM

**Ejemplo de referencia 170**

Como forma de realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg del compuesto preparado como en el ejemplo de referencia 163 con lactosa finamente dividida suficiente para proporcionar una cantidad total de 580 mg a 590 mg para llenar una cápsula de gelatina dura de tamaño O.

25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



**REIVINDICACIONES**

1. Compuesto seleccionado de entre

- 5 8-metoxi-4,11,11b-trimetil-1,2,4,6,11,11b-hexahidro-pirido[3,2-a]carbazol-3-ona;  
11-(2-dimetilamino-etil)-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol;  
11-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol;  
8-hidroxi-4,11-dimetil-1,2,4,6,11,11b-hexahidro-pirido[3,2-a]carbazol-3-ona;  
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10

2. Compuesto seleccionado de entre

- 15 6a-[4-(2-cloro-etoxi)-bencil]-8-metoxi-6,6a-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno;  
6a-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6,6a-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-8-ol;  
11-[4-(2-cloro-etoxi)-bencil]-8-metoxi-6,11-dihidro-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoreno;  
11-(4-benciloxi-bencil)-8-metoxi-6,11-dihidro-5-oxa-11-aza-benzo[a]fluoreno;  
12-[4-(2-ciclopentil-etoxi)-bencil]-9-metoxi-6,7-dihidro-12H-5-tia-12-aza-dibenzo[a,e]azuleno;  
[2-(8-metoxi-6H-5-tia-11-aza-benzo[a]fluoren-11-il)-etil]-dimetil-amina;  
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

20

3. Composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 1 ó 2.

25 4. Composición farmacéutica preparada mezclando un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 ó 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 ó 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 6. Uso de un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 ó 2 para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno dependiente de uno o más receptores de hormonas sexuales esteroideas.

7. Uso según la reivindicación 6, en el que:

- 35 el receptor de hormonas sexuales esteroideas es un receptor de estrógenos;  
el receptor de hormonas sexuales esteroideas es un receptor de andrógenos;  
el receptor de hormonas sexuales esteroideas es un receptor de progestina; o  
el trastorno es: (a) los sofocos, (b) la sequedad vaginal, (c) la osteopenia, (d) la osteoporosis, (e) la  
40 hiperlipidemia, (f) la pérdida de funciones cognitivas, (g) las enfermedades cerebrales degenerativas, (h) las  
enfermedades cardiovasculares, (i) las enfermedades cerebrovasculares, (j) los cánceres sensibles a  
hormonas, (k) la hiperplasia sensible a hormonas, (l) la endometriosis, (m) los fibroides uterinos, (n) la  
osteoartritis, (o) el carcinoma de próstata, (p) la hiperplasia prostática benigna, (q) el hirsutismo, (r) la  
alopecia, (s) la anorexia nerviosa, (t) el cáncer de mama, (u) el acné, (v) el SIDA, (w) la caquexia, (x) la  
45 endometriosis, (y) el mioma, (z) la hemorragia disfuncional, (aa) los tumores que contienen receptores de  
esteroides, (bb) la anticoncepción masculina, (cc) la anticoncepción femenina, (dd) la mejora del rendimiento  
masculino o (dd) la sustitución hormonal.

8. Compuesto tal como se define en la reivindicación 1 ó 2 o composición según la reivindicación 3 ó 4 para su uso en un método de tratamiento de un trastorno dependiente de uno o más receptores de hormonas sexuales esteroideas, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o composición.

9. Compuesto o composición según la reivindicación 8, en la que:

- 55 el receptor de hormonas sexuales esteroideas es un receptor de estrógenos;  
el receptor de hormonas sexuales esteroideas es un receptor de andrógenos;  
el receptor de hormonas sexuales esteroideas es un receptor de progestina; o  
el trastorno es: (a) los sofocos, (b) la sequedad vaginal, (c) la osteopenia, (d) la osteoporosis, (e) la  
60 hiperlipidemia, (f) la pérdida de funciones cognitivas, (g) las enfermedades cerebrales degenerativas, (h) las  
enfermedades cardiovasculares, (i) las enfermedades cerebrovasculares, (j) los cánceres sensibles a  
hormonas, (k) la hiperplasia sensible a hormonas, (l) la endometriosis, (m) los fibroides uterinos, (n) la  
osteoartritis, (o) el carcinoma de próstata, (p) la hiperplasia prostática benigna, (q) el hirsutismo, (r) la  
alopecia, (s) la anorexia nerviosa, (t) el cáncer de mama, (u) el acné, (v) el SIDA, (w) la caquexia, (x) la  
65 endometriosis, (y) el mioma, (z) la hemorragia disfuncional, (aa) los tumores que contienen receptores de  
esteroides, (bb) la anticoncepción masculina, (cc) la anticoncepción femenina, (dd) la mejora del rendimiento  
masculino o (dd) la sustitución hormonal.

10. Compuesto tal como se define en la reivindicación 1 ó 2 o composición según la reivindicación 3 ó 4 para uso terapéutico.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65