

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 653**

51 Int. Cl.:

C07D 209/14 (2006.01) **A61K 31/4155** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2012** **E 12762256 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016** **EP 2855431**

54 Título: **Antagonistas del receptor de FSH**

30 Prioridad:

22.09.2011 US 201161537626 P
22.09.2011 EP 11182305

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.10.2016

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME B.V. (100.0%)
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem, NL

72 Inventor/es:

BLACKABY, WESLEY PETER;
DE KORT, MARTIN;
ENTHOVEN, MARK;
HINCHLIFFE, PAUL STUART;
POULIE, CHRISTIAN BERNARD MATTHIJS;
TIMMERS, CORNELIS MARIUS y
VERKAIK, SASKIA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 585 653 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas del receptor de FSH

5 La invención se refiere a un compuesto que tiene actividad moduladora del receptor de FSH, a una composición farmacéutica que comprende el mismo, así como al uso de dicho compuesto en enfermedades mediadas por el receptor de FSH.

10 Las gonadotropinas son importantes en varias funciones corporales incluyendo el metabolismo, la regulación de la temperatura y el proceso reproductivo. Las gonadotropinas actúan específicamente sobre tipos celulares para iniciar la diferenciación en testículos y ovarios y la esteroidogénesis. La gonadotropina hipofisaria FSH (hormona estimulante del folículo) por ejemplo se libera desde la pituitaria anterior bajo la influencia de la hormona liberadora de gonadotropina y estrógenos y tiene un papel central en la estimulación del desarrollo y la maduración del folículo. FSH es la hormona principal que regula la secreción de estrógenos foliculares, mientras que la LH (hormona luteinizante) estimula la producción de testosterona folicular e induce la ovulación (Sharp, R.M. Clin Endocrinol. 33:787-807, 1990; Dorrington y Armstrong, Recent Prog. Horm. Res. 35:301-342, 1979). Las acciones de la hormona FSH están mediadas por un receptor de membrana específico de plasma que es un miembro de la amplia familia de receptores acoplados a la proteína G. Estos receptores consisten en un único polipéptido con siete dominios transmembrana y son capaces de interactuar con la proteína Gs, que conduce, por ejemplo, a la activación de la adenilato ciclasa. El receptor de FSH (FSHR) es una diana muy específica del proceso de crecimiento del folículo ovárico, y se expresa exclusivamente en el ovario. El bloqueo de este receptor, o la inhibición de la señalización que se induce normalmente tras la activación del receptor mediada por FSH perturban el desarrollo del folículo y, de esta forma, la producción de estrógenos, la ovulación y la fertilidad. Los antagonistas del receptor de FSH de bajo peso molecular, denominados a partir de ahora antagonistas FSHR, podrían constituir la base de tratamientos médicos que requieren una menor producción de estrógenos y/o la inducción de la anovulación. Los antagonistas del receptor de FSH de bajo peso molecular se han divulgado en las solicitudes internacionales WO 2007017289, WO 2008071455, WO 2008071453 y WO 2008117175 y en van Straten, N.C.R. y Timmers, C.M. Annual Reports in Medicinal Chemistry 44:171-188, 2009 y van Straten, N.C.R. et al J. Med. Chem. 48:1697-1700, 2005.

20 La prevención o reversión de la endometriosis es una meta importante en el campo de la atención sanitaria de las mujeres. La endometriosis es una afección ginecológica dolorosa que se caracteriza por la presencia de tejido endometrial en sitios externos a la cavidad uterina. La tasa de prevalencia es de aproximadamente un 10 % pero esta cifra puede estar infraestimada debido a la necesidad de realizar un procedimiento laparoscópico para determinar la presencia de la enfermedad. La enfermedad afecta a mujeres en edad fértil, siendo la mayoría de los síntomas habituales una menstruación dolorosa (dismenorrea), dolor en el coito (dispareunia), movimientos dolorosos del intestino (disquecia), dolor pélvico crónico, periodos intensos (menorragia), e infertilidad. Si se deja sin tratamiento, o no se trata de manera adecuada, la endometriosis puede tanto progresar como remitir espontáneamente. En un número significativo de mujeres, la endometriosis es una dolencia progresiva crónica que se manifiesta por sí misma como un dolor intratable, empeoramiento de la calidad de vida, e infertilidad.

30 La etiología no está clara, lo que también impide una comprensión de las implicaciones sintomáticas de la enfermedad. La endometriosis produce una gama de síntomas de gravedad variable que carecen de una correlación entre la patología, carga de la enfermedad y grado de dolor, ocasionando de esta forma una confusión en la clasificación clínica y un retraso en el diagnóstico. Las opciones de tratamiento conocidas son la farmacoterapia y la cirugía conservativa.

40 La farmacoterapia se realiza con analgésicos, anticonceptivos hormonales que contienen tanto estrógeno como progestágeno (anticonceptivo oral combinado (COC)) o progestágeno solamente (anticonceptivo solo de progestágeno (POC)), agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), u otras hormonas, por ejemplo, danazol. Los regímenes de anticonceptivos orales con el uso combinado de un estrógeno y un progestágeno (COC) se utilizan ampliamente como tratamiento de primera línea para la endometriosis, supuesta o confirmada, debido a su propiedad de proporcionar un control del ciclo, reducir el flujo menstrual y erradicar la dismenorrea, el síntoma más frecuente, especialmente en la enfermedad inicial. Sin embargo, ningún producto único ofrece una eficacia suficiente combinada con un nivel tolerable de efectos secundarios. Los COC pueden tratar bien algunos de los síntomas, pero no suprimen con eficacia la evolución de la endometriosis ni tratan eficazmente el dolor pélvico crónico.

50 Los COC producen un decaimiento inicial del endometrio creando un estado de pseudociesis y atrofia posterior, y adelgazamiento del endometrio, proporcionando de esta forma control del ciclo, reducción en el flujo menstrual y reducción de la dismenorrea. Los COC pueden tratar, por tanto, los síntomas relacionados con la menstruación, pero no suprimen completamente el crecimiento de las lesiones endometrióticas y el dolor pélvico crónico asociado.

60 El mecanismo de acción de los progestágenos es el decaimiento inicial del endometrio, seguido por atrofia como resultado de un efecto supresor directo sobre los receptores del estrógeno del endometrio. Existe evidencia de que los progestágenos suprimen las metaloproteasas de la matriz a nivel molecular, inhibiendo de esta forma el crecimiento de endometrio ectógeno. El acetato de medroxiprogesterona es el progestágeno más utilizado para el tratamiento de la endometriosis. Aunque está disponible para administración oral, el acetato de medroxiprogesterona se suele administrar como formulación de depósito cada tres meses. Los efectos secundarios de los POC son múltiples, siendo

los más frecuentes la aparición de sangrado, náuseas, retención de fluidos y sensibilidad de la mama al tacto.

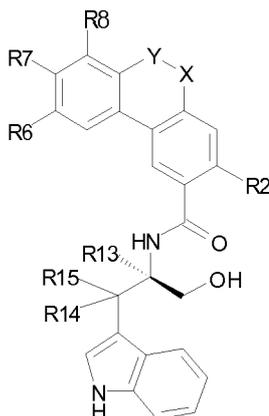
5 Los agonistas de GnRH y los antagonistas de GnRH regulan por defecto el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal mediante regulación por defecto del receptor de GnRH y la señalización mediada por el receptor de GnRH, dando como resultado un estado menopáusico hipoestrogénico, atrofia endometrial, y amenorrea. Aunque es muy eficaz para reducir los niveles de estrógenos en circulación, tiene multitud de efectos secundarios relacionados con síntomas menopáusicos, así como una duración del tratamiento con agonistas de GnRH limitada a seis meses debido a la osteoporosis.

10 Los tratamientos farmacológicos conocidos y/o la cirugía conservativa ofrecen solamente un alivio temporal, y se producen hasta un 50 % de recaídas, con un impacto muy importante sobre la fertilidad y la calidad de vida. Además, un número significativo de mujeres con edades de 40-44 años requieren una histerectomía y una salpingo-ooforectomía bilateral.

15 Existe, por tanto, una fuerte necesidad de una intervención terapéutica temprana que mejore los inconvenientes de las opciones terapéuticas disponibles anteriormente mencionadas. Se requiere especialmente una intervención terapéutica temprana que suprima la progresión de la enfermedad y/o mejore el perfil de efectos secundarios (es decir, el sangrado no programado, pérdida ósea y síntomas menopáusicos) y mejore los restauradores de fertilidad.

20 La presente invención se refiere, por tanto, a antagonistas de FSHR para su uso en el tratamiento y la prevención de la endometriosis, para su uso en el tratamiento y prevención del cáncer de mama premenopáusico y perimenopáusico dependiente de hormonas, como anticonceptivo, y para su uso en el tratamiento de fibroides uterinos y otros trastornos asociados a la menstruación, tales como el sangrado uterino disfuncional. La presente invención proporciona compuestos que tienen la Fórmula general I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25



Fórmula I.

30 En esta Fórmula X, Y, R2, R6, R7, R8, R13, R14 y R15 tienen las siguientes definiciones: Y-X es CH₂-CH₂, -C(O)O- o -CH₂O-.

R2 es fenilo, alquilo (C1-6), heteroarilo (C2-8), benzoilo, heteroaril(C2-8)carbonilo, alcoxi (C1-8), cicloalquilo (C3-6), cicloalcoxi (C3-6), todos los restos alquilo o alcoxi de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R10 y los restos fenilo o heteroarilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R12, o

35 R2 es alquenoilo (C2-6), alquinoilo (C2-6), alquilcarbonilo (C1-6), alquenoilcarbonilo (C2-6), alquinoilcarbonilo (C2-6), cicloalquilcarbonilo (C3-6), alquenoxi (C3-6), cicloalquil (C3-6) alcoxi (C1-4), fenilalcoxi (C1-4) o heteroaril (C2-8) alcoxi (C1-4).

R6 es hidroxilo, halógeno, ciano o H, o

40 R6 es alquilo (C1-6), alquenoilo (C2-6), alquinoilo (C2-6), alcoxi (C1-4), alquenoxi (C3-6), cicloalquil (C3-6) alcoxi (C1-4), cicloalcoxi (C3-6), heterocicloalquil (C3-6) alcoxi (C1-4), los restos alquilo o alcoxi de los mismos pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R10, o

R6 junto con R7 es -O-(CH₂)_n-O- en el que n es 1-3 y en el que el resto CH₂ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C1-3).

R6 también se puede unir con R7 para formar un anillo cicloalquilo (C3-6).

45 R7 es hidroxilo, H, o

R7 es alquilo (C1-6), alquenoilo (C2-6), alquinoilo (C2-6), alcoxi (C1-4), alquenoxi (C3-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6) alcoxi (C1-4), cicloalcoxi (C3-6), heterocicloalquil (C3-6) alcoxi (C1-4), heterocicloalquilo (C3-6), heterocicloalquilcarbonilo (C2-6), (di)alquil(C1-4) aminocarbonilo o heterocicloalquilo (C2-6), los restos alquilo, alcoxi o (hetero)cicloalquilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R11, o

50 R7 es heteroarilo (C2-8), fenilo, fenilalcoxi (C1-4), heteroaril (C2-8) alcoxi (C1-4), los restos fenilo o heteroarilo de los

mismos pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R11. R8 es H o alcoxi(C1-4).

R10 es hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, alcoxi (C1-4), alquilo (C1-4), aminocarbonilo o (di)alquilamino[C1-4].

5 R11 es hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, alcoxi (C1-4), (di)alquilamino[C1-4] o alquilo (C1-4).

R12 es hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, alcoxi (C1-4), alquilo (C1-4), aminocarbonilo o (di)alquilamino[C1-4].

R13 es H o alquilo(C1-3).

R14 y R15 son independientemente H o alquilo (C1-3).

10 Como alternativa, R14 y R15 se pueden unir en un anillo cicloalquilo (C3-6).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen actividad moduladora de FSH y la titulación de dosis con dichos antagonistas de FSHR ocasionan un menor desarrollo del folículo (anovulación) y una reducción de los niveles de estrógenos en circulación, pero con suficiente cantidad de producción de estrógeno remanente para evitar efectos adversos tales como, por ejemplo, pérdida ósea.

15 Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, los compuestos de la presente invención pueden proporcionar un control óptimo de los niveles de estrógenos en circulación por el hecho de que los compuestos son agonistas de FSHR alostéricos y, por tanto, son menos sensibles a un aumento en los niveles de FSH en circulación debido a una inhibición de la retroalimentación derivada de una disminución de niveles de estrógenos en circulación. Además, la titulación de dosis del antagonista de FSHR permitiría un nivel de control secundario de la señalización de FSHR y, por tanto, sobre el equilibrio entre la eficacia (disminución de estrógenos) y efectos secundarios (nivel mínimo de estrógenos residuales).

20 A diferencia de los regímenes de tratamiento con un (ant)agonista de GnRHR, la mayor tolerabilidad de los antagonistas de FSHR permite el tratamiento durante periodos superiores a 6 meses.

25 El término alquilo(C1-3) tal como se usa en la definición significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-3 átomos de carbono, siendo metilo, etilo, propilo e isopropilo.

30 El término alquilo(C1-4) significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de carbono, siendo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

35 El término alquilo(C1-6) significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Se prefieren los grupos alquilo(C1-5), siendo el más preferido el alquilo(C1-4).

40 El término alcoxi(C1-4) significa un grupo alcoxi que tiene 1-4 átomos de carbono, teniendo el resto alquilo el mismo significado que se ha definido anteriormente. Se prefieren los grupos alcoxi(C1-3).

45 El término alcoxi(C1-8) significa un grupo alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono, teniendo el resto alquilo el mismo significado que se ha definido anteriormente. Se prefieren los grupos alcoxi(C1-4), siendo los más preferidos los grupos alcoxi (C1-3).

50 El término alquilo(C1-6)carbonilo significa un grupo alquilcarbonilo, cuyo grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

55 El término alqueno(C2-6) significa un grupo alqueno ramificado o no ramificado que tiene 2-6 átomos de carbono, tal como etenilo, 2-butenilo, y n-pentenilo.

60 El término alqueno(C2-6)carbonilo significa un grupo alquenoilcarbonilo, cuyo grupo alquenoil contiene 2-6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

65 El término alqueno(C3-6) significa un grupo alqueno(C3-6) que tiene 3-6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

70 El término alquino(C2-6) significa un grupo alquino ramificado o no ramificado que tiene 2-6 átomos de carbono, tal como etinilo, propinilo y n-pentinilo.

75 El término alquino(C2-6)carbonilo significa un grupo alquinoilcarbonilo, cuyo grupo alquinoil contiene 2-6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

80 El término cicloalquilo(C3-6) significa un grupo cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

85 El término cicloalquilo(C3-6)carbonilo significa un grupo cicloalquiloilcarbonilo, cuyo grupo cicloalquiloil contiene 3-6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

El término cicloalcoxi(C3-6) significa un grupo cicloalcoxi que tiene 3-6 átomos de carbono, tales como ciclopropoxi, ciclobutoxi y ciclopentoxi.

5 El término cicloalquil(C3-6)alcoxi(C1-4) significa un grupo cicloalquilalcoxi, cuyo grupo cicloalquilo contiene 3-6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente y cuyo grupo alcoxi contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

10 El término heterocicloalquilo (C2-6) significa un grupo heterocicloalquilo que tiene 2-6 átomos de carbono, preferentemente 3-5 átomos de carbono, incluyendo 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, que pueden estar unidos mediante un átomo de nitrógeno, si es factible, o un átomo de carbono. Los heteroátomos preferidos son N u O. El número preferido de heteroátomos es uno o dos. Los más preferidos son piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo y piperazin-1-ilo.

15 El término heterocicloalquilo(C3-6) significa un grupo heterocicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono, preferentemente 3-5 átomos de carbono, incluyendo 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, que pueden estar unidos mediante un átomo de nitrógeno, si es factible, o un átomo de carbono. Los heteroátomos preferidos son N u O. El número preferido de heteroátomos es uno o dos. Los más preferidos son piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo y piperazin-1-ilo.

20 El término heterocicloalquil(C3-6)alcoxi(C1-4) significa un grupo heterocicloalquilalcoxi, cuyo grupo heterocicloalquilo contiene 3-5 átomos de carbono incluyendo 1-3 heteroátomos con el mismo significado que se ha definido anteriormente y cuyo grupo alcoxi contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

25 El término heterocicloalcoxi(C3-6) significa un grupo heterocicloalcoxi, cuyo grupo heterocicloalcoxi contiene 3-5 átomos de carbono incluyendo 1-3 heteroátomos con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

30 El término heteroarilo(C2-8) significa un grupo aromático que tiene 2-8 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, como imidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo o indolilo. El número preferido de heteroátomos es uno o dos. Los grupos heteroarilo preferidos son tienilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, furilo y piridinilo. Los más preferidos son tienilo, furilo y piridinilo. El grupo heteroarilo (C2-8) se puede unir mediante un átomo de carbono o de nitrógeno, si es factible.

35 El término (di)[alquil(C1-4)]amino tal como se usa en el presente documento significa un grupo amino, monosustituido o disustituido con grupo(s) alquilo, conteniendo cada uno de ellos 1-4 átomos de carbono y que tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.

40 El término (di)[alquil(C1-4)]aminocarbonilo significa un grupo (di)alquilaminocarbonilo, cuyo(s) grupo(s) alquilo contiene(n) 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

El término fenilalcoxi(C1-4) significa un grupo fenilalcoxi, cuyo grupo alcoxi contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

45 El término heteroaril(C2-8)alcoxi(C1-4) significa un grupo heteroarilalcoxi, cuyo grupo heteroarilo contiene 2-8 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente y cuyo grupo alcoxi contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

50 El término heteroaril(C2-8)carbonilo significa un grupo heteroarilcarbonilo, cuyo grupo heteroarilcarbonilo contiene 2-8 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

El término heterocicloalquil(C2-6)carbonilo significa un grupo heterocicloalquilcarbonilo, cuyo grupo heterocicloalquilcarbonilo contiene 2-6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

55 El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

60 El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno del átomo designado están sustituidos con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado no se exceda en las circunstancias citadas, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" y "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente sólido para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

65 La expresión "opcionalmente sustituido" significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

En las anteriores definiciones con múltiples grupos funcionales, el punto de conexión está en el último grupo.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" representa aquellas sales que, según el criterio médico establecido, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y está en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Se pueden obtener durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la función de la base libre con un ácido mineral adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido fosfórico, o ácido sulfúrico, o con un ácido orgánico tal como, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético, ácido metanosulfónico, y similares. La función ácida se puede hacer reaccionar con una base orgánica o mineral, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.

En un aspecto, la invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la Formula I en los que R2 es fenilo, alquilo (C1-6), heteroarilo (C2-8), alcoxi (C1-8), cicloalcoxi (C3-6), todos los restos alquilo o alcoxi de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R10 y los restos fenilo o heteroarilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R12, o en los que R2 es alqueno(C2-6), alquenoxi (C3-6), cicloalquil (C3-6) alcoxi (C1-4), fenilalcoxi (C1-4) o heteroaril (C2-8) alcoxi (C1-4).

En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la Formula I en los que R13, R14 y R15 es H.

En otro aspecto más, la invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la Formula I en los que n, si R6 se combina con R7, es 1.

En otro aspecto más, la invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la Formula I en los que R2 es fenilo, alquilo (C1-6), heteroarilo (C2-8), alcoxi (C1-8), cicloalcoxi (C3-6), todos los restos alquilo o alcoxi de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R10 y los restos fenilo o heteroarilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R12, o en los que R2 es alqueno(C2-6), alquenoxi (C3-6), cicloalquil(C3-6)alcoxi(C1-4) o fenilalcoxi(C1-4).

En otro aspecto más, la invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la Formula I en los que R6 es hidroxilo, halógeno, ciano o H, o alquilo (C1-6), alqueno (C2-6), alqueno (C2-6), alcoxi (C1-4), alquenoxi (C3-6), cicloalquil (C3-6) alcoxi (C1-4), los restos alquilo o alcoxi de los mismos pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R10, o R6 junto con R7 es $-O-(CH_2)_n-O-$ en el que n es 1-3 y en el que el resto CH_2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C1-3). R6 también se puede unir con R7 para formar un anillo cicloalquilo (C3-6).

En otro aspecto más, la invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la Formula I en los que R7 es hidroxilo, H, o R7 es alquilo (C1-6), alqueno (C2-6), alqueno (C2-6), alcoxi (C1-4), alquenoxi (C3-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6) alcoxi (C1-4), heterocicloalquilcarbonilo (C2-6), (di)alquil(C1-4) aminocarbonilo o heterocicloalquilo (C2-6), los restos alquilo, alcoxi o (hetero)cicloalquilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R11, o R7 es heteroarilo (C2-8), fenilo, fenilalcoxi (C1-4), heteroaril (C2-8) alcoxi (C1-4), los restos fenilo o heteroarilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R11, o R7 junto con R6 es $-O-(CH_2)_n-O-$ en el que n es 1-3 y en el que el resto CH_2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C1-3). R7 también se puede unir con R6 en un anillo cicloalquilo (C3-6).

En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la Formula I en los que R6 es hidroxilo, H, halógeno, ciano, o en los que R6 es alcoxi(C1-4), alquenoxi (C3-6), los restos alquilo o alcoxi de los mismos pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R10. Además, R6 junto con R7 también puede ser $-O-(CH_2)_n-O-$ en el que el resto CH_2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C1-3).

Alternativamente, R7 es hidroxilo, o R7 es alcoxi(C1-4), alquenoxi (C3-6), cicloalquil (C3-6) alcoxi (C1-4), heterocicloalquil(C2-6)-carbonilo, (di)alquil(C1-4) aminocarbonilo o heterocicloalquilo (C2-6), los restos alquilo, alcoxi o (hetero)cicloalquilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R11. R7 también puede ser heteroarilo(C2-8), R7 junto con R6 es $-O-(CH_2)_n-O-$ en el que el resto CH_2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C1-3).

La invención se refiere también a compuestos de acuerdo con la Fórmula I en los que R6 y R7 son independientemente alcoxi(C1-4) o alquenoxi(C3-6), o R6 junto con R7 es $-O-CH_2-O-$.

La invención se refiere también a compuestos de acuerdo con la Fórmula I en los que el sustituyente opcional R10 en R6 es hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi (C1-4), alquilo (C1-4), aminocarbonilo o (di)alquilamino[C1-4].

La invención se refiere también a compuestos de acuerdo con la Fórmula I en los que el sustituyente opcional R11 en R7 es hidroxilo, alcoxi (C1-4), (di)alquilamino[C1-4] o alquilo (C1-4).

5 La invención se refiere también a compuestos de acuerdo con la Fórmula I en los que el sustituyente opcional R12 en R2 es hidroxilo, amino, halógeno, alcoxi (C1-4), alquilo (C1-4), aminocarbonilo o (di)alquilamino[C1-4].

En otro aspecto más, la invención atañe a los compuestos de acuerdo con la Fórmula I seleccionados descritos en los ejemplos 1-57.

10 La invención se refiere también a aquellos compuestos en los que todas las especificaciones para X, Y, R2, R6, R7, R8, R13, R14 y R15 de los diferentes aspectos de la invención, tal como se ha descrito anteriormente, se producen en cualquier combinación dentro de la definición del compuesto de acuerdo con la Fórmula I.

15 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I que tienen un pCI50 de 5 o superior. En otro aspecto más, la invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la Fórmula I con un pIC50 mayor de 7.

20 El experto en la materia reconocerá que los valores de CI50 deseables dependen del compuesto analizado. Por ejemplo, un compuesto con un valor de CI50 que es inferior a $10^{-5}M$ generalmente se considera como un candidato para selección de fármaco. Preferentemente, este valor es inferior a $10^{-7}M$. Sin embargo, un compuesto que tenga un valor de CI50 mayor, pero que sea selectivo para el receptor concreto, puede ser incluso un candidato mejor.

25 Los ensayos in vitro para determinar la unión al receptor o la actividad biológica de los agonistas y antagonistas del receptor de la gonadotropina son bien conocidos. En general, las células que expresan el receptor se incuban con el compuesto a ensayar, y se determina la unión o la estimulación o la inhibición de una respuesta funcional. Para medir una respuesta funcional, el ADN aislado que codificaba el gen del receptor de FSH, preferentemente el receptor humano, se expresa en una línea celular de un hospedador adecuado. Dicha línea celular de un hospedador debería ser la línea celular del ovario de hámster chino, pero también se pueden utilizar otros tipos de líneas celulares. Preferentemente, las células hospedadoras son de origen mamífero (Jia et al (1991) Mol Endocrinol 5, 759-776).

30 Los métodos para construir líneas celulares que expresan el receptor de FSH son bien conocidos en la técnica (por ejemplo, Sambrook y col., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, última edición). La expresión heteróloga del receptor se obtiene mediante transfección y expresión del ADN que codifica la proteína deseada. Las técnicas de mutagénesis dirigida al sitio, ligadura de secuencias adicionales, PCR, y construcción de sistemas de expresión adecuados son también bien conocidas en la técnica. Partes, o todo, el ADN que codifica la proteína deseada se puede construir mediante síntesis utilizando técnicas convencionales en fase sólida, preferentemente para incluir sitios de restricción para facilitar la ligadura. Se pueden proporcionar a las secuencias codificantes de ADN elementos de control de la transcripción y la traducción de la secuencia codificante incluida. Tal como es bien conocido, están disponibles sistemas de expresión que son compatibles con una amplia variedad de hospedadores, incluidos hospedadores procariontes tales como bacterias y hospedadores eucariotes tales como levaduras, células vegetales, células de insecto, células de ave, células de mamífero, y similares.

45 Las células que expresan el receptor se incuban con el compuesto de ensayo posteriormente para determinar la unión, o la estimulación o la inhibición de una respuesta funcional. Como alternativa, se pueden utilizar membranas celulares aisladas que contienen el receptor expresado para medir la unión de un compuesto.

50 Para la medida de la unión, se pueden usar compuestos marcados de forma radioactiva o fluorescente. Como alternativa, se pueden llevar a cabo ensayos de competición. Los compuestos antagonistas del receptor de FSH también se pueden identificar mediante ensayos de cribado que implican la determinación de la acumulación de AMPc mediada por receptor. Dichos métodos implican la expresión del receptor de FSH en una línea celular hospedadora y la incubación de las células con una gama de concentraciones del compuesto de ensayo en presencia de una concentración de FSH eficaz inferior a la concentración máxima (es decir, una concentración de FSH que induce aproximadamente un 80 % de la acumulación máxima de AMPc mediante FSH en ausencia del compuesto de ensayo. A continuación se mide la cantidad de AMPc. A partir de las curvas de concentración-efecto, se pueden determinar el valor de CI50 y el porcentaje de inhibición de la acumulación de AMPc inducida por FSH para cada uno de los compuestos. Como agonista, se puede utilizar el FSH humano recombinante.

60 Además de la medición directa de los niveles de AMPc en línea celular que expresa el receptor de FSH, las líneas celulares se pueden transfectar con un ADNc secundario que codifica un gen indicador, cuya expresión es dependiente de la concentración intracelular de AMPc. Dichos genes indicadores podrían ser inducibles por AMPc o construirse de tal forma que estén vinculados a novedosos elementos sensibles a AMPc. En general, la expresión del gen indicador se puede controlar mediante cualquier elemento de respuesta que reaccione a niveles variables de AMPc intracelular. Los genes indicadores adecuados son, por ejemplo, los genes que codifican la beta-galactosidasa, fosfatasa alcalina, luciferasa de luciérnaga y la proteína fluorescente verde. Los principios de estos ensayos de transactivación son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Stratowa et al (1995) Curr Opin Biotechnol 6, 574. Los cambios en los niveles de AMPc intracelular también se pueden determinar mediante ensayos con biosensores de AMPc en células vivas, como el ensayo de AMPc GloSensor™, que utiliza un biosensor

genéticamente codificado con un dominio de unión a AMPc fusionado a una forma mutante de la luciferasa, o el ensayo de AMPc ACT One™, que utiliza como biosensor un canal de iones controlado por AMPc. También se pueden identificar compuestos antagonistas en ensayos basados en el reclutamiento inducido por el receptor de la beta-arrestina hacia el receptor ocupado por el agonista (por ejemplo, el ensayo Transfluor®, los ensayos de la beta-arrestina PathHunter® y Tango™) o ensayos de internalización del receptor (por ejemplo, los ensayos de endocitosis PathHunter®). También se puede aplicar ensayos sin etiquetas para cribar antagonistas del receptor de FSH. Estos ensayos están basados en la redistribución dinámica de masa del contenido intracelular inducida por el receptor o los cambios inducidos en la morfología celular o en la adhesión (Van Koppen (2010) Drug Discovery 7, 69).

Los compuestos de Fórmula I pueden formar sales que también están comprendidas en el alcance de la presente invención. Se entiende que la referencia a los compuestos de Fórmula I del presente documento incluye la referencia a sus sales, salvo que se indique de otra forma.

Los compuestos de Fórmula I pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por tanto, existen en formas estereoisoméricas diferentes. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula (I), así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, ambas formas cis y trans, así como sus mezclas, quedan abarcadas en el alcance de la invención.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias químicas por métodos bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o un cloruro de un ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, mediante hidrólisis) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Asimismo, algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. Los enantiómeros se pueden separar también mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Es posible también que los compuestos de Fórmula I existan en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas están incluidas en el alcance de la invención. Asimismo, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales de los compuestos), tales como los que pueden existir debido a la presencia de carbonos asimétricos en varios sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros, y formas diastereoméricas, están incluidos en el alcance de la presente invención, ya que son isómeros posicionales. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención, por ejemplo, pueden estar sustancialmente exentas de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con otros estereoisómeros u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener una configuración S o R tal como se define en las recomendaciones de la IUPAC de 1974.

Los compuestos de la invención pueden formar hidratos o solvatos. Es bien conocido de los expertos en la materia que los compuestos cargados forman especies hidratadas cuando se liofilizan con agua, o forman especies solvatadas cuando se concentran en una solución con un disolvente orgánico adecuado. Se divulgan adicionalmente los profármacos, hidratos o solvatos de los compuestos. Se proporciona una discusión completa de los profármacos en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press y en Jana S. et al, *Current Med. Chem.* 17, 3874-3908, 2010. El término "profármaco" significa un compuesto (por ejemplo, un precursor de un fármaco) que se transforma in vivo para producir un compuesto de Fórmula I o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación se puede producir por mecanismos diferentes (por ejemplo, mediante procesos metabólicos o químicos), tales como, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. Una discusión sobre el uso de profármacos se proporciona en T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Uno o más compuestos de la presente invención pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como formas no solvatadas. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlaces iónicos y covalentes, incluyendo enlaces de hidrógeno. En determinados casos, el solvato se podrá aislar, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto los solvatos en solución como los que se pueden aislar. Los ejemplos no limitantes de los solvatos adecuados pueden incluir etanolatos, metanolatos, y similares. "Hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O.

El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, se pretende que también se aplique a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

5 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen la fórmula general I en una mezcla con sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las sustancias auxiliares deben "aceptable" en el sentido de ser compatible con el resto de ingredientes de la composición y no ser perjudicial para sus receptores.

10 La invención incluye además un compuesto de Fórmula I en combinación con uno o más fármaco(s) adicionales.

Las composiciones incluyen, por ejemplo, las adecuadas para administración oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, intramuscular, nasal, local, o rectal, y similares, todas ellas en una forma farmacéutica unitaria para su administración.

15 Para administración oral, el principio activo también se puede presentar como unidades discretas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, granulados, soluciones, suspensiones, y similares.

20 Para la administración parenteral, la composición farmacéutica de la invención se puede presentar en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, líquidos para inyección en cantidades predeterminadas, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y también se pueden almacenar en forma criodesecada (liofilizada) que solamente requiera la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua, antes del uso.

25 Mezclado con dichas sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como se describe en la referencia habitual, Gennaro, A.R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20^o edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, véase especialmente la Parte 5: Pharmaceutical Manufacturing), el principio activo se puede comprimir en unidades de dosificación sólidas, tales como pastillas, comprimidos, o se pueden procesar para obtener cápsulas y supositorios. Mediante líquidos farmacéuticamente aceptables, el principio activo se puede aplicar como una composición fluida, por ejemplo, como preparación para inyección, en forma de una solución, suspensión, emulsión, o como una pulverización, por ejemplo, una pulverización nasal.

35 Para fabricar formas farmacéuticas unitarias, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como cargas, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, se puede utilizar cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los principios activos. Los transportadores adecuados con los que se puede administrar el principio activo de la invención en forma de composiciones sólidas incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa, y similares, o sus mezclas, usados en las cantidades adecuadas. Para la administración parenteral, se pueden utilizar suspensiones acuosas, soluciones salinas isotópicas, y soluciones inyectables estériles, que contienen agentes dispersantes y/o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, tales como propilenglicol o butilenglicol.

40 La invención incluye además una composición farmacéutica, tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en combinación con el material del envase adecuado para dicha composición, incluyendo dicho material de envase instrucciones para el uso de la composición para su uso como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

45 La dosis exacta y régimen de administración del principio activo, o composición farmacéutica del mismo, puede variar con el compuesto concreto, la vía de administración, y la edad y estado del sujeto individual a quien se administre el medicamento.

50 En general, la administración parenteral requiere dosis más bajas que otros métodos de administración que sean más dependientes de la absorción. Sin embargo, una dosis para seres humanos contiene preferentemente 0,0001-100 mg por kg de peso corporal. La dosis deseada se puede presentar como una dosis o como múltiples subdosis divididas administradas en intervalos adecuados durante el día. Las dosis, así como el régimen de administración, pueden diferir entre un receptor femenino y un receptor masculino.

55 En los compuestos de Fórmula I, los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar artificialmente enriquecidos en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Se entiende que la presente invención incluye todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la Fórmula I genérico. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio (¹H) y deuterio (²H). El protio es el isótopo del hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede dar como resultado determinadas ventajas terapéuticas, tal como una mayor semivida in vivo o necesidad de una dosificación inferior, o puede proporcionar un compuesto útil como un compuesto convencional para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos con la Fórmula I genérica isotópicamente enriquecidos se pueden preparar sin una experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas de los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento usando reactivos y compuestos intermedios adecuados isotópicamente enriquecidos.

65 La presente divulgación describe la preparación de compuestos de bajo peso molecular que muestran una actividad

moduladora selectiva del receptor de FSH. Los compuestos de la invención se pueden utilizar como antagonistas (parciales) del receptor de FSH.

5 La presente invención se refiere, por tanto, a antagonistas de FSHR para su uso en el tratamiento y la prevención de la endometriosis, para su uso en el tratamiento y/o prevención del cáncer de mama premenopáusico y perimenopáusico dependiente de hormonas, como anticonceptivo, y para su uso en el tratamiento de fibroides uterinos y otros trastornos asociados a la menstruación, tales como el sangrado uterino disfuncional. Por tanto, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar en terapia.

10 Se divulga además el uso de compuestos de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor de FSH.

15 Se divulga además el uso de compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que tiene la fórmula general I para el tratamiento de enfermedades en las que la señalización mediada por FSHR tiene un papel, en particular, aquellas enfermedades en las que la señalización se puede inhibir mediante la antagonización del FSHR. Entre ellas se incluyen, pero no se limitan a: el tratamiento y la prevención de la endometriosis, para el tratamiento y prevención del cáncer de mama premenopáusico y perimenopáusico dependiente de hormonas, como anticonceptivo, y para el tratamiento de fibroides uterinos y otros trastornos asociados a la menstruación, tales como el sangrado uterino disfuncional.

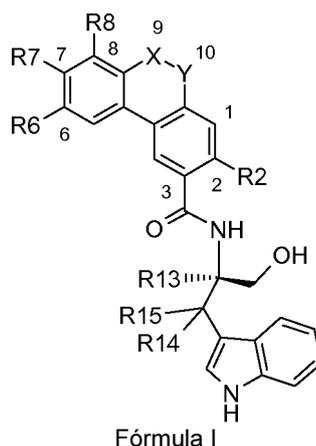
20 En una divulgación adicional, se utiliza un compuesto de acuerdo con la invención para tratar la endometriosis proporcionando un control mejorado sobre los niveles de estrógenos en circulación mediante un escalado de dosis, permitiendo de esta forma un control óptimo sobre el balance entre la eficacia y los efectos secundarios. Además, la interacción selectiva en la diana con el FSHR no impedirá la señalización mediada por LHR y la producción de testosterona asociada. Con la mejora en la tolerabilidad, un compuesto de acuerdo con la presente invención también puede proporcionar un tratamiento sencillo y eficaz, preferentemente mediante la ruta de administración oral, en una etapa temprana de la enfermedad en una población de pacientes familiarizadas con métodos anticonceptivos. El tratamiento oral está disponible mediante la administración de un compuesto de acuerdo con la invención en una formulación farmacéutica. Durante el tratamiento con un compuesto de acuerdo con la invención, el sangrado regular se puede evitar parcial o completamente (induciendo amenorrea). Esto es especialmente útil en el tratamiento de la endometriosis ya que disminuye o evita la menstruación retrógrada y por tanto minimiza la recurrencia de la enfermedad.

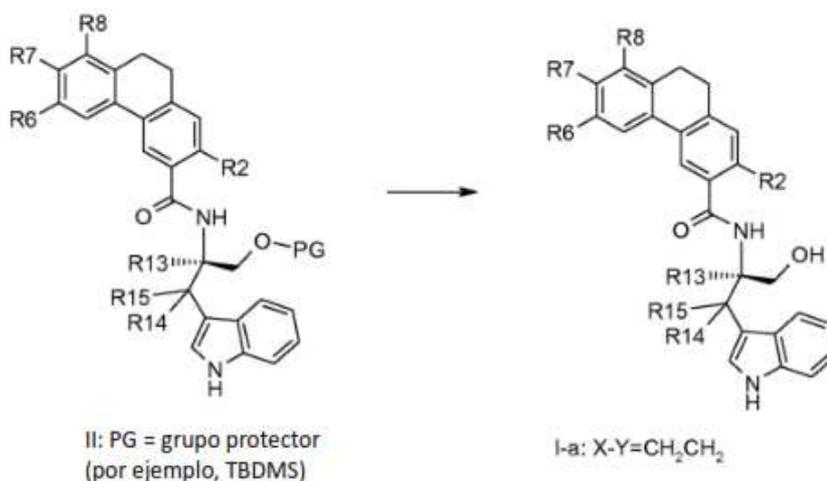
35 Un compuesto de acuerdo con la invención también se puede utilizar como anticonceptivo. Un compuesto de acuerdo con la invención tiene efecto terapéutico y anticonceptivo a la vez que induce un endometrio principalmente atrófico o inactivo. Este tratamiento evita, de esta forma, la proliferación o hiperplasia endometrial. Los compuestos de acuerdo con la invención son también útiles para el tratamiento de otras dolencias relacionadas con la menstruación, tales como fibroides y sangrado uterino disfuncional. Adicionalmente, a la vista de la propiedad de los compuestos, de acuerdo con la invención, para disminuir los niveles de estrógenos en circulación, un compuesto de acuerdo con la invención es también muy útil para el tratamiento del cáncer de mama positivo para el receptor de estrógenos, tanto en solitario como en combinación con un antagonista del receptor de estrógenos tal como tamoxifeno o un regulador por defecto selectivo del receptor de estrógenos tal como fulvestrant, en mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas.

45 Los métodos adecuados para preparar los compuestos de la presente invención se detallan a continuación.

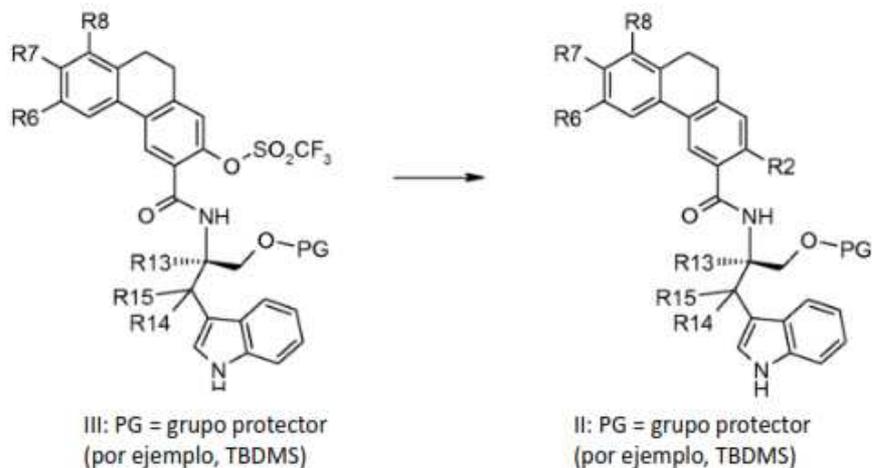
En el presente documento se describen documentos de la fórmula general I, en la que X-Y, R2, R6-R8 y R10-R15 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente. La numeración del grupo R para R2, y R6-R8 se refiere a la posición de los sustituyentes con respecto a la estructura principal, basándose en la numeración del 9,10-dihidrofenantreno, como se indica a continuación.

50

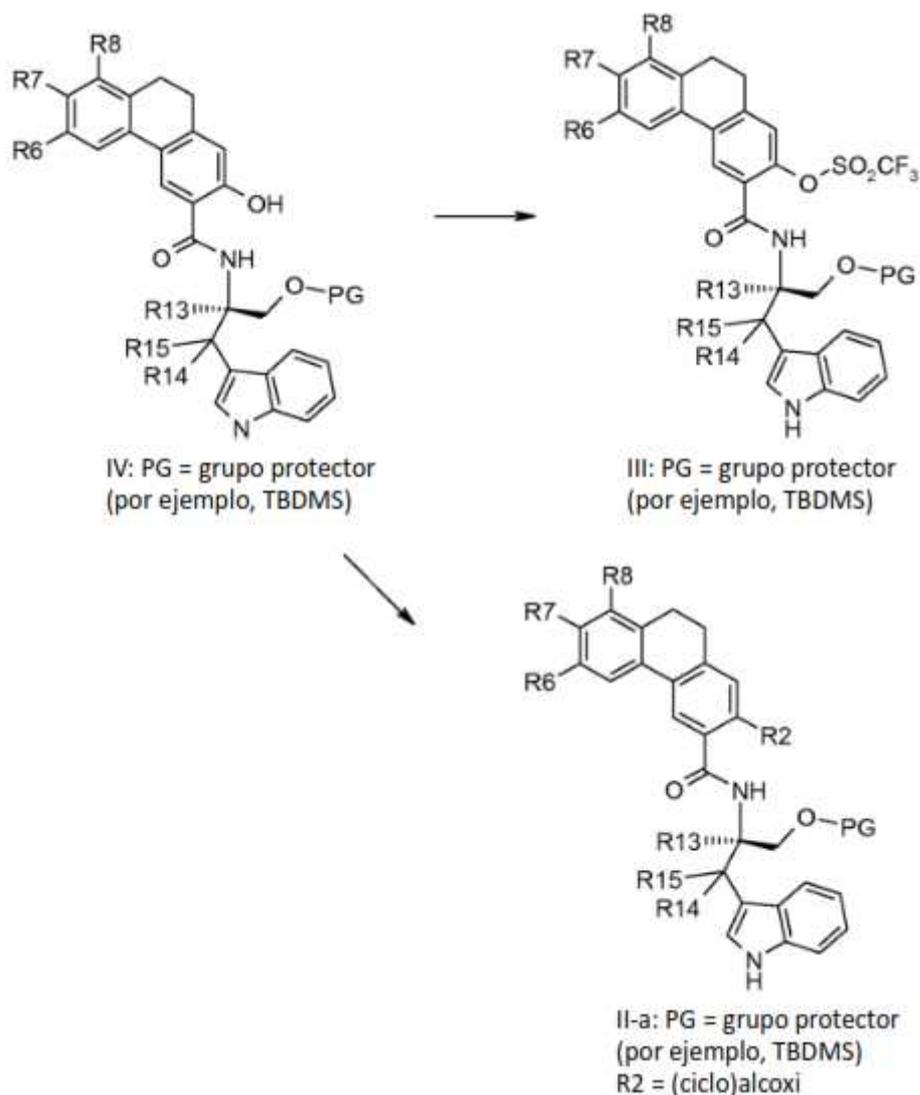




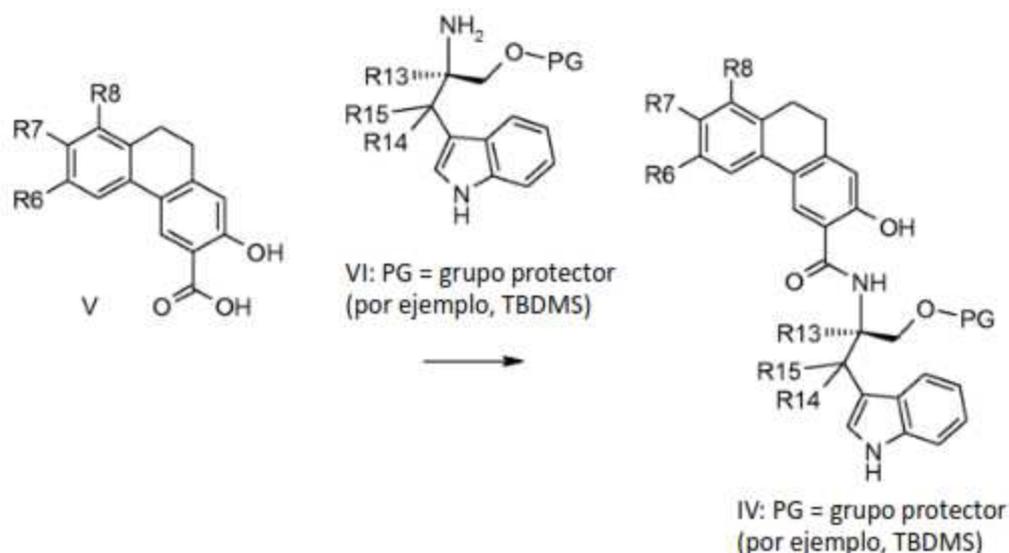
Las 9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamidas de la fórmula general I-a, en la que X-Y = CH₂CH₂, son accesibles mediante la desprotección de derivados de la fórmula general II, donde PG = Grupo protector. En la mayor parte de casos, la protección de la función hidroxilo primaria con éteres de sililo tal como el grupo terc-butil dimetilsililo (TBDMS) es compatible con las condiciones de reacción (*ampliamente más adelante*), pero también se pueden plantear otros grupos protectores de hidroxilo, tales como éteres de tritilo o bencilo (sustituidos). El grupo TBDMS se puede eliminar fácilmente mediante el tratamiento de los compuestos II con ion fluoruro (*por ejemplo*, fluoruro de tetra-n-butil amonio), pero el desenmascaramiento de la funcionalidad de hidroxilo protegida (con cualquier grupo protector de hidroxilo) para llegar a los compuestos I-a se considera parte del conocimiento de síntesis convencional de un experto en la técnica. Las manipulaciones de los grupos protectores relacionados se describen en: T.W. Greene et al., *Greene's protective groups in organic synthesis*, 4ª ed., John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2007.



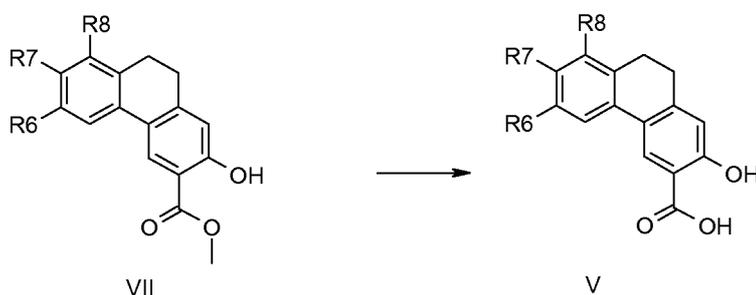
La introducción de los sustituyentes R2 necesarios en los compuestos de fórmula general II se puede llevar a cabo mediante transformaciones catalizadas por organometálicos, por ejemplo, usando catalizadores de organopaladio, basándose en los 2-triflatos de fórmula general III. Las metodologías eficaces para introducir sustituyentes R2 comprenden las reacciones bien conocidas de Suzuki, Stille y Sonogashira. Los compuestos de la fórmula general II, en los que R2 contiene una funcionalidad cetona (por ejemplo, R2 = (hetero)arilcarbonilo) se pueden conseguir mediante la generación de un anión en el C-2 de la estructura principal de la 9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida partiendo de los triflatos de la fórmula general III mediante transmetalación (a baja temperatura) con bases no nucleófilas fuertes tales como as LDA o LiHMDS en un disolvente aprótico tal como THF, seguido por inactivación con el cloruro de ácido adecuado (comercialmente disponible) (R2-Cl).



- 5 Los 2-O-triflatos de fórmula general III se pueden conseguir mediante triflación convencional del sustituyente fenólico en derivados de la estructura general IV. En un procedimiento de reacción típico, los fenoles de fórmula general IV se disuelven en un disolvente aprótico tal como diclorometano o THF y se tratan con anhídrido triflico en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina. De una manera similar, los derivados de fórmula general II-a se puede preparar, en los que R2 = (ciclo)alcoxi. La alquilación convencional usando haluros de (ciclo)alquilo y una base adecuada, tal como carbonato de potasio, hidruro de sodio o trietilamina en un disolvente aprótico a temperatura ambiente o temperatura elevada proporciona los derivados II-a 2-O-alkilados deseados.

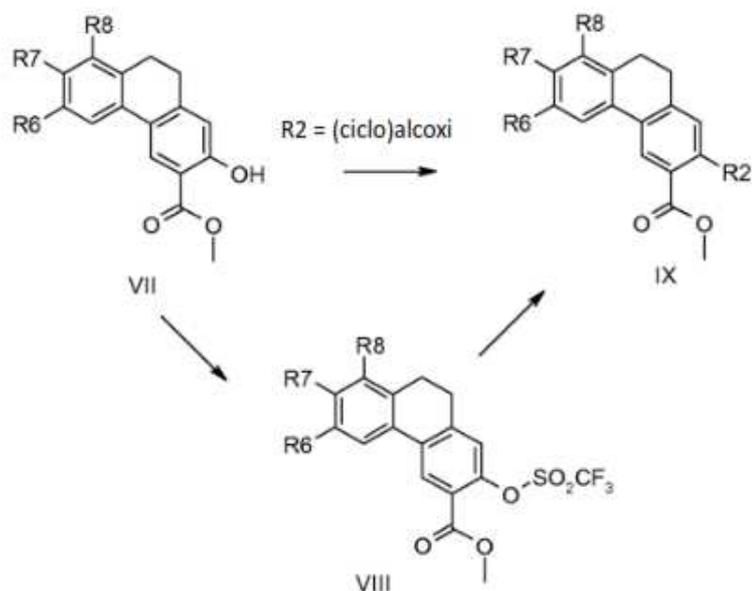


5 Las 3-carboxamidas de la estructura general IV se pueden preparar mediante condensación de los carboxilatos de la estructura general V con derivados de triptofanol protegidos de fórmula general VI usando métodos bien conocidos del experto en la técnica. Por ejemplo, la reacción de V con VI se puede realizar en un disolvente aprótico tal como THF o diclorometano en presencia de un agente de acoplamiento de péptido (comercialmente disponible), como DCC, TBTU, HATU, EEDC, etc. y una base adecuada, tal como DIPEA. A su vez, los carboxilatos V necesarios se pueden obtener a partir de los correspondientes metil ésteres de fórmula general VII mediante saponificación convencional. Por tanto, el tratamiento de los ésteres de metilo VII con NaOH en EtOH o mezclas de dioxano/agua a temperatura elevada o temperatura ambiente proporciona los carboxilatos V.

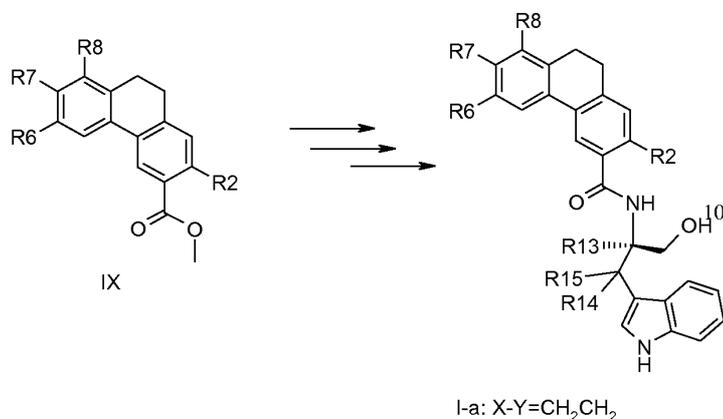


15 En una forma alternativa, la introducción del sustituyente R2 necesario en la estructura principal del 9,10-dihidrofenantreno-3-carboxilo, como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, III→II o IV→II-a) también se puede llevar a cabo en la etapa del éster (de metilo). Por tanto, la conversión de los ésteres fenólicos VII mediante O-alkilación directa como se ha descrito anteriormente para la conversión de IV→II-a proporciona ésteres funcionalizados IX (R2 = (ciclo)alcoxi). De acuerdo con ello, la O-triflación como se describe para la conversión de IV→III, seguida de transformaciones catalizadas por organometálicos, por ejemplo, usando catalizadores de organopaladio, tales como los protocolos de acoplamiento de Suzuki, Stille y Sonogashira (*vide supra*), da lugar a los ésteres funcionalizados IX.

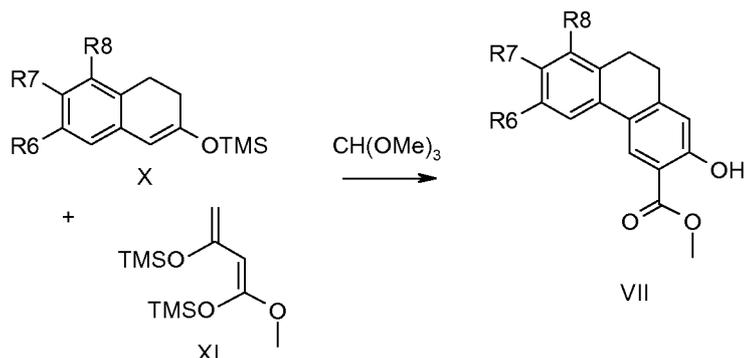
20



- 5 Basándose en la estrategia de síntesis anteriormente detallada para la preparación de los compuestos I-a a partir de derivados de fórmula general VII, los ésteres IX también se pueden convertir en productos finales de fórmula general I-a. Las etapas de reacción de esta ruta son idénticas, o muy similares a las descritas anteriormente (VII → I-a). Sin embargo, el sustituyente R2 necesario se introduce ahora en una etapa anterior del protocolo, y se arrastra inalterado por la totalidad del proceso de síntesis.

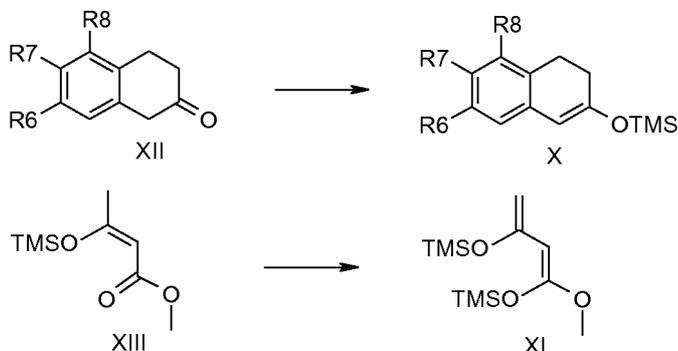


- 10 La construcción de la estructura principal de 9,10-dihydrofenantreno-3-carboxilo en VII se puede realizar mediante una realización de ciclocondensación catalizada por un ácido de Lewis, partiendo de los éteres de enolsililo X y acetoacetato de metilo bis-sililado XI. Normalmente, los éteres de enolsililo X se disuelven en ortoformiato de trimetilo X a baja temperatura (-78°C), tras lo cual se añade TiCl₄ como el catalizador ácido de Lewis. Se describen conversiones relacionadas en T.H. Chan et al., J. Am. Chem. Soc. 102, 3534-3538 (1980).
- 15



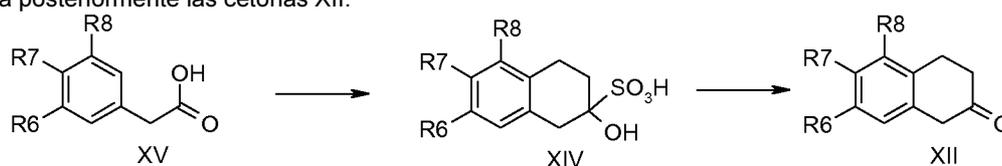
Los éteres de enolsililo X y XI necesarios se pueden preparar a partir de sus correspondientes precursores de beta-tetralona de fórmula general XII, o a partir del análogo XIII parcialmente silanizado comercialmente disponible mediante la desprotonación con una base fuerte, tal como LiHMDS o n-BuLi/TMEDA en un disolvente aprótico tal como THF y posterior inactivación con TMS-Cl.

5



Las beta-tetralonas de fórmula general XII bien están comercialmente disponibles, o se pueden preparar a partir de sus precursores de ácido arilacético de fórmula general XV. Un método general para llegar a las cetonas XII es el tratamiento de los ácidos XV con cloruro de oxalilo y la posterior reacción de los cloruros de acilo resultantes con eteno en presencia de un ácido de Lewis fuerte, tal como AlCl_3 , e inactivación con NaHSO_3 para dar los precursores de beta-tetralona XIV. La posterior eliminación de ácido sulfuroso en la presencia de una base adecuada, tal como K_2CO_3 , proporciona posteriormente las cetonas XII.

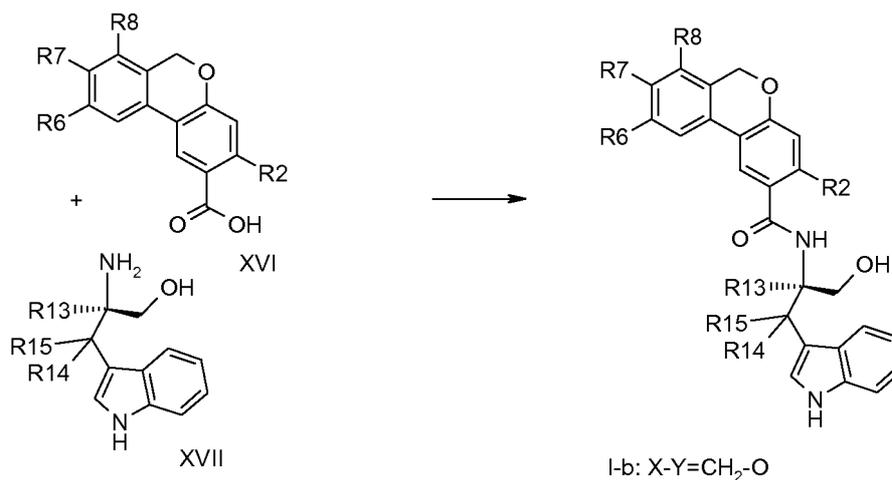
10



15

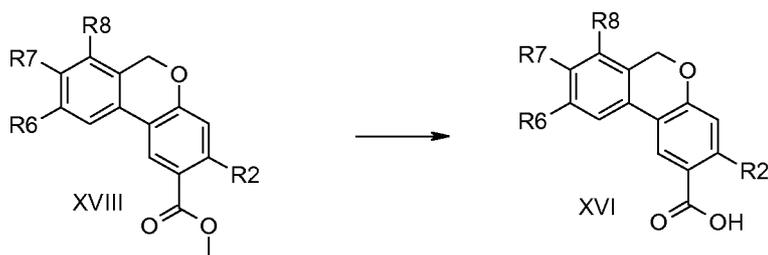
Los derivados de 6-H-benzo[c]cromeno de fórmula general I-b, en la que $\text{X-Y} = \text{CH}_2\text{-O}$, se pueden preparar a partir de los carboxilatos XVI y los derivados de triptofanol XVII mediante protocolos de acoplamiento de péptidos convencionales. Por ejemplo, la reacción de XVI con XVII se puede realizar en un disolvente aprótico tal como THF o diclorometano en presencia de un agente de acoplamiento de péptido (comercialmente disponible), como DCC, TBTU, HATU, EEDC, etc. y una base adecuada, tal como DIPEA. Un experto en la materia considera familiares estas conversiones.

20

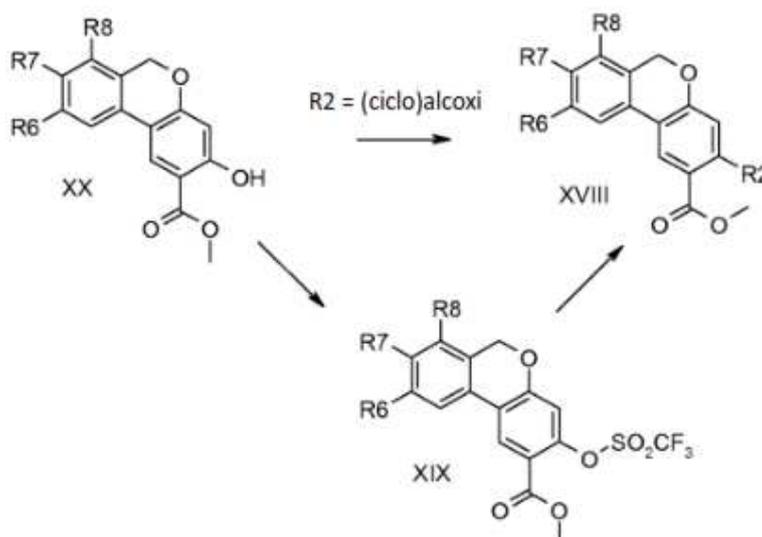


A su vez, los carboxilatos XVI necesarios se pueden obtener a partir de los correspondientes metil ésteres de fórmula general XVIII mediante saponificación convencional. Por tanto, el tratamiento de los ésteres de metilo XVIII con NaOH en EtOH o mezclas de dioxano/agua a temperatura elevada o temperatura ambiente proporciona los carboxilatos XVI.

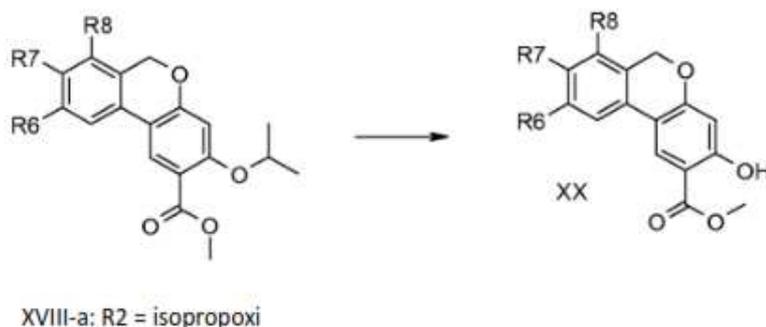
25



5 Dependiendo de la naturaleza del sustituyente R2, la introducción de este vector en la estructura central se puede realizar en la etapa del éster (de metilo). Con este fin, R2 se puede introducir usando los diferentes métodos anteriormente descritos para la preparación de compuestos de la fórmula general IX. De acuerdo con ello, la conversión de los ésteres fenólicos XX mediante O-alkilación directa como se ha descrito anteriormente para la conversión de VII→IX proporciona ésteres funcionalizados XVIII (R2 = (ciclo)alcoxi). De una manera similar, La O-triflatación de los derivados fenólicos XX como se describe para la conversión de VII→VIII, proporciona los triflatos XIX. Tras las transformaciones catalizadas por organometálicos, por ejemplo, usando catalizadores de organopaladio, tales como los protocolos de acoplamiento de Suzuki, Stille y Sonogashira (*vide supra*), proporciona los ésteres de fórmula general XVIII funcionalizados.

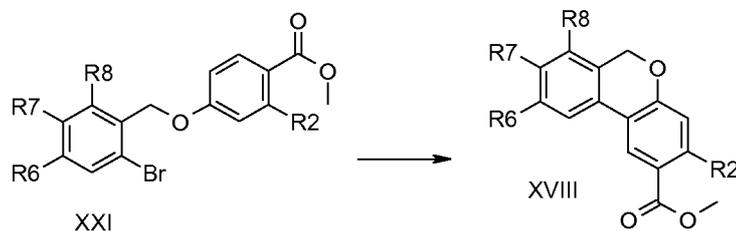


15 Los ésteres fenólicos de estructura general XX se pueden obtener fácilmente mediante desalquilación de precursores de isopropoxi de fórmula general XVIII-a, en la que R2 = isopropoxi. Dichas conversiones son bien conocidas del experto en la técnica y se pueden realizar mediante el tratamiento de XVIII-a con ácidos de Lewis adecuados, tales como AlCl_3 , en un disolvente aprótico, tal como diclorometano. Las manipulaciones de los grupos protectores relacionados ortogonales se describen en: T.W. Greene et al., *Greene's protective groups in organic synthesis*, 4ª ed., John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2007.



25 La estructura principal de 6-H-benzo[c]cromeno necesaria se puede construir a partir de los éteres bencílicos de la estructura general XXI mediante una reacción de acoplamiento intramolecular de biarilo de tipo Heck. Por tanto, la ciclación de los bromuros XXI usando un catalizador de paladio(II) tal como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en un disolvente adecuado tal como THF proporciona el sistema tricíclico presente en las estructuras de fórmula general XVIII. Es importante

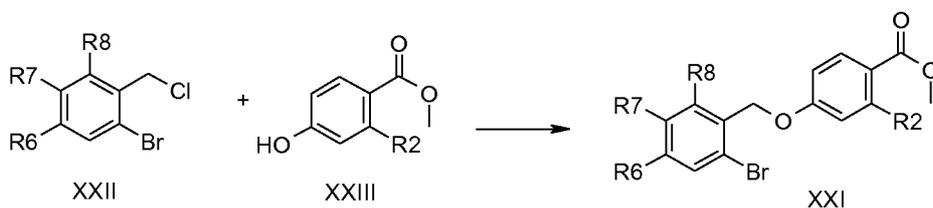
destacar que la regioselectividad de la reacción de cierre de anillo está principalmente controlada por la orientación espacial y el impedimento estérico del sustituyente de anillo R2. Las reacciones de acoplamiento intramolecular de biarilo se han descrito en: K.C. Majumdar et al., *Synthesis* 9, 793-800 (2009).



5

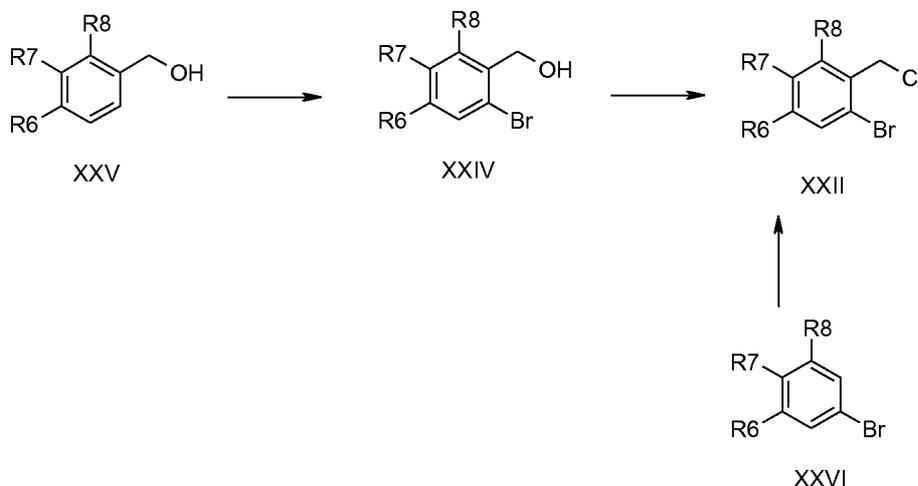
Los éteres bencilicos XXI se pueden producir mediante O-alkilación de fenoles de fórmula general XXIII con cloruros de bencilo XXII adecuados. En un experimento típico, la desprotonación de los fenoles XXIII se realiza con NaH en DMF, consiguiendo una reacción eficaz con los cloruros de bencilo XXII.

10



Dependiendo de los sustituyentes R6-R8, los cloruros de bencilo XXII pueden estar comercialmente disponibles, o se pueden fabricar mediante una secuencia elemental de etapas de reacción, conocidas del experto en la materia y que están bien documentadas en la bibliografía.

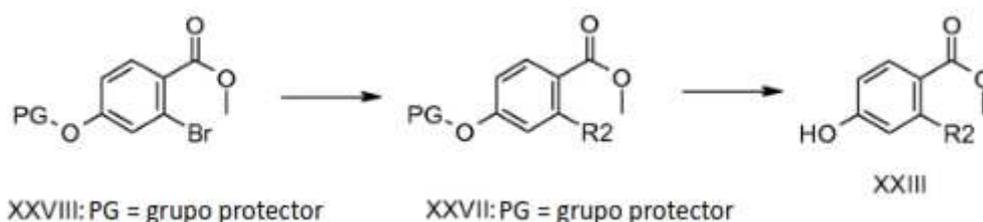
15



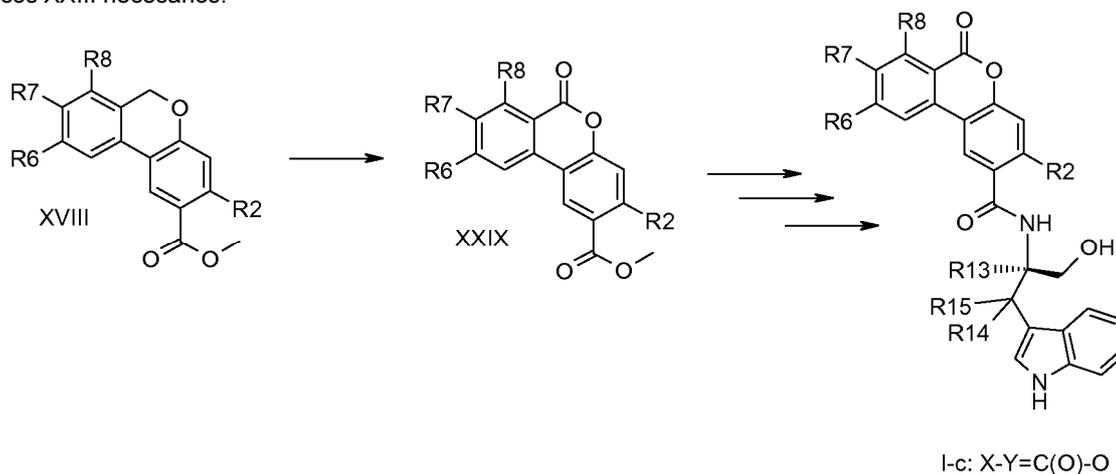
20

Por ejemplo, los alcoholes bencilicos XXV pueden experimentar ortobromación después del tratamiento con bromo en ácido acético (puede producirse una O-acetilación paralela, el grupo acetilo puede eliminarse posteriormente mediante saponificación), proporcionando los bromuros XXIV. La posterior cloración del grupo hidroxilo bencilico en XXIV se realiza fácilmente mediante el tratamiento con cloruro de tionilo en DMF. Como alternativa, dependiendo de la disponibilidad comercial de los precursores aromáticos necesarios, los bromuros XXVI pueden estar provistos de un sustituyente clorometilo usando condiciones convencionales de clorometilación, tales como formaldehído y ácido clorhídrico a temperatura elevada en un disolvente adecuado tal como agua. Las reacciones de clorometilación relacionadas se han notificado en: J.M. Heemstra et al., *Organic Letters* 8, 5441-5443, 2006.

25



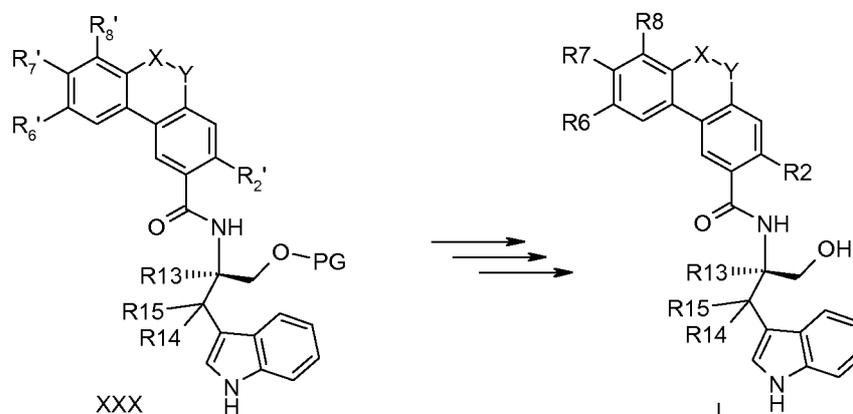
5 Los derivados fenólicos XXIII, dependiendo de la naturaleza de R2, bien están comercialmente disponibles, o bien se pueden preparar mediante transformaciones convencionales de grupos funcionales, bien conocidas de los expertos en la materia. Por tanto, la funcionalización del 2-bromo-4-hidroxi-benzoato de metilo comercial con un grupo protector de hidroxilo adecuado, tal como el éster terc-butil dimetilsililo (TBDMS) (*vide supra*), proporciona los ésteres XXVIII. La posterior introducción de R2 usando transformaciones catalizadas por organometálicos, por ejemplo, usando catalizadores de organopaladio, tales como los protocolos de acoplamiento de Suzuki, Stille y Sonogashira (*vide supra*), proporciona los ésteres de fórmula general XXVII funcionalizados. Finalmente, el desmascaramiento del grupo protector de hidroxilo en XXVII usando las condiciones indicadas anteriormente proporciona los ésteres fenólicos XXIII necesarios.



10 Los compuestos de fórmula general I-c, en la que X-Y = C(O)-O se pueden conseguir a partir de los ésteres de metilo de fórmula general XVIII anteriormente mencionados, mediante oxidación de la posición bencílica. En un experimento típico, los ésteres XVIII se disuelven en una mezcla de disolventes adecuada, tal como acetonitrilo/agua y se trató con un oxidante adecuado, tal como tetrafluoroborato de 4-acetamido-2,2,6,6-tetrametil-1-oxopiperidinio, para dar como resultado las lactonas de fórmula general XXIX. Conversiones relacionadas se han notificado en: J.A. Teske, Organic Letters 10, 2195-2198, 2008.

20 Las lactonas XXIX se pueden procesar adicionalmente usando las secuencias de síntesis detalladas anteriormente (por ejemplo, IX → I-a o XVIII I-b) para proporcionar compuestos diana de fórmula general I-c. Es importante destacar que el anillo de lactona en XXIX no es susceptible de hidrólisis, si se utilizan las condiciones anteriormente descritas para la saponificación del éster metílico.

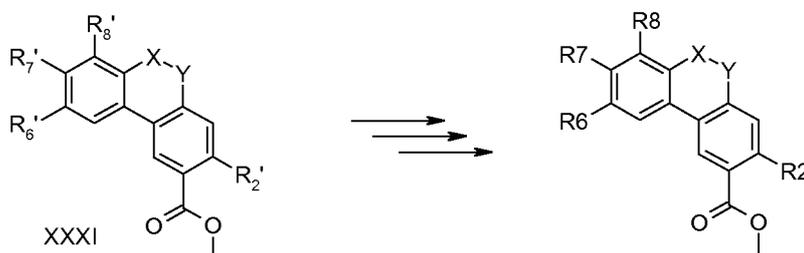
25 Los expertos en la materia apreciarán que las transformaciones anteriormente reseñadas para llegar a los compuestos de fórmula general I son idénticos en el caso de ésteres alquílicos más largos (por ejemplo, etilo, propilo, butilo, etc.) en lugar de los ésteres metílicos y la selección de los sintones puede estar guiada por la disponibilidad (comercial) de los reactivos adecuadamente funcionalizados.



30 Para la síntesis de compuestos de fórmula general I, se utilizó el enfoque global anteriormente indicado, que utiliza compuestos intermedios funcionalizados hechos a medida. Esto significa que, dependiendo de los sustituyentes R2 y R6-R8 (donde la numeración de R se refiere a la numeración de los átomos de la estructura principal), bien los sustituyentes necesarios se colocan en su sitio al principio de la síntesis (*i.e.* R2 = R2', R6 = R6', etc.), o se introducen en cualquier etapa considerada conveniente durante la síntesis de los productos de fórmula general I. En ese caso, las funcionalidades alternativas adecuadas se introducen en primer lugar, indicadas como R2', R6'-R8' en estructuras de

fórmula general XXX, que permiten la conversión al R2 y R6-R8 deseado en una o más manipulaciones adicionales (i.e. conversión de XXX en I como se ha indicado anteriormente), teniendo R2 y R6-R8 el mismo significado que se ha definido anteriormente. Es importante destacar que dichas conversiones, en la mayoría de los casos, no son compatibles con una funcionalidad de hidroxilo libre, por tanto, la presencia de un grupo protector de hidroxilo adecuado, como se indica en XXX, se considera necesaria. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados comprenden éter de sililo, tales como los grupos terc-butil-dimetilsililo (grupos TBDMS), que se introducen usando condiciones convencionales (es decir, tratamiento con TBDMS-Cl usando una base adecuada, tal como piridina o DIPEA en un disolvente aprótico tal como diclorometano o THF) bien conocidas del experto en la materia. Dichos éteres de sililo se pueden desproteger mediante tratamiento con ácido o ion fluoruro (fluoruro de terc-butil amonio, TBAF) en cualquier etapa considerada como conveniente en la secuencia de síntesis que conduce a los derivados diana de fórmula general I. Se puede encontrar una revisión de las manipulaciones adecuadas de grupos protectores en: T.W. Greene et al., *Greene's protective groups in organic synthesis*, 4ª ed., John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2007.

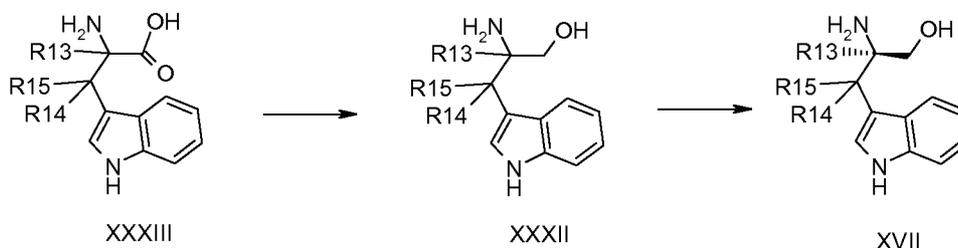
De manera similar, la manipulación de los sustituyentes en una etapa anterior de los protocolos de síntesis hacia el compuesto de fórmula general I, se podría llevar a cabo sobre ésteres de fórmula general XXXI, en la que R2' y R6'-R8' se pueden convertir en R2 y R6-R8, como se ha descrito anteriormente, para proporcionar derivados de fórmula general IX (X-Y = CH₂CH₂), XVIII (X-Y = CH₂-O) o XXIX (X-Y = C(O)-O).



IX: X-Y=CH₂CH₂
 XVIII: X-Y = CH₂-O
 XXIX: X-Y= C(O)-O

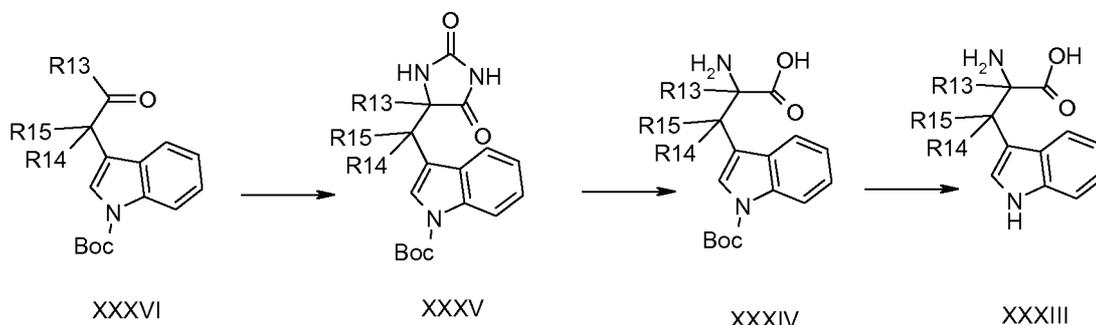
En general, para manipular los sustituyentes en la posición C2, y en las posiciones C6-C8 de las estructuras principales diana, se pueden usar átomos de halógeno tales como bromo, yodo o triflatos. Los triflatos, a su vez, pueden estar presentes en los precursores iniciales como grupos alcoxi que, tras desalquilación usando, por ejemplo, BBr₃, y la posterior triflación usando, por ejemplo, anhídrido triflico, proporcionan los compuestos herramienta necesarios para manipulación adicional. Los haluros o triflatos aromáticos se pueden convertir mediante reacciones organometálicas bien conocidas, tales como las reacciones de Ullmann, Suzuki, Stille, Sonogashira, Heck y Buchwald en sustituyentes que contienen enlaces carbono-carbono simples, dobles y/o triples enlaces, enlaces carbono nitrógeno (anilinas y amidas) así como nitrilos. Estos enfoques son especialmente útiles para conectar estructuras heterocíclicas con posiciones específicas de la estructura principal, por ejemplo, mediante el acoplamiento de estructuras heterocíclicas hechas a medida (como boronatos o estannatos).

Los sustituyentes del anillo aromático (R6-R8) se pueden introducir frecuentemente ya en los precursores monocíclicos (por ejemplo, XV, XXV o XXVI), arrastrándolos inalterados por la totalidad del proceso de síntesis adicional.

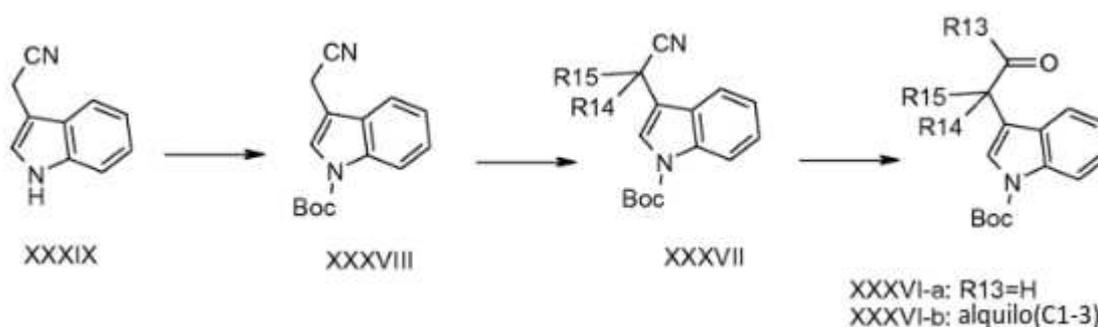


Los derivados de triptofanol de la estructura general XVII bien están comercialmente disponibles, o se pueden preparar en una secuencia de etapas de reacción a partir del 3-cianometil indol XXXIX comercial. Los triptofanos VII ópticamente puros se pueden preparar a partir de sus correspondientes mezclas diastereoméricas XXXII usando técnicas de separación quiral tales como HPLC con columnas quirales, bien conocidas de los expertos en la materia. Los triptofanos XXXII se pueden preparar a partir de sus correspondientes aminoácidos precursores XXXIII usando agentes reductores tales como complejos de borano o LiAlH₄. A su vez, los aminoácidos XXXIII se pueden obtener a partir de sus precursores protegidos con *N*-butoxicarbonilo (Boc) XXXIV por tratamiento con ácidos fuertes tales como ácido trifluoroacético o HCl. Las estructuras de aminoácidos necesarias en los derivados XXXIV se obtienen tras hidrólisis básica de las hidantoínas XXXV. Las condiciones típicas de esta conversión son Ba(OH)₂ a presión elevada

y a temperatura elevada. El resto hidantoína en XXXV se puede introducir tratando los aldehídos o cetonas XXXVI con carbonato de amonio en presencia de cianuro de potasio.



5 Los aldehídos XXXVI-a, en los que R13 = H se puede obtener mediante reducción parcial de los cianuros XXXVII usando DIBAL-H en tolueno a baja temperatura (-50 °C). Las cetonas XXXVI-b se pueden preparar a partir de los aldehídos XXXVI-a mediante un procedimiento en dos etapas, bien conocidas de los expertos en la materia. Por tanto, la reacción de XXXVI-a con reactivos de alquilmagnesio o alquillitio comerciales en presencia de sales de cobre (o, como alternativa, con cupratos de alquilo), seguido de oxidación del resto alcohol secundario (usando varios protocolos de oxidación tales como la oxidación de tipo Swern o el peryodinato de Dess-Martin), que proporciona XXXVI-b.



15 Los cianuros XXXVII, a su vez, se pueden preparar mediante alquilación simple o doble de derivados de cianometilo XXXVIII. En un procedimiento típico, una base fuerte tal como NaH o LDA se utiliza en un disolvente inerte tal como dietil éter con haluros de alquilo como donantes de alquilo. Cuando se utilizan dihaluros de alquilo tales como 1,2-dicloroetano o 1,4-dibromobutano, R14 y R15 tomados juntos forman un anillo de cicloalquilo. XXXVIII se puede preparar mediante protección con Boc de XXXIX comercialmente disponible usando métodos bien documentados en la bibliografía. Normalmente, se utiliza el anhídrido terc-butoxicarbonilo (Boc₂O) en un disolvente adecuado tal como diclorometano en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina (en combinación con 4-dimetilamino piridina, DMAP) para funcionalizar XXXIX con un grupo protector de Boc, tal como se ha descrito en: Tetrahedron 65, 9015-9020 (2009).

20 Los compuestos de la invención inhiben la actividad del receptor de FSH. Todos los compuestos de la invención tienen un pIC₅₀ de 5 o mayor. Se prefieren los compuestos con un pIC₅₀ superior a 7.

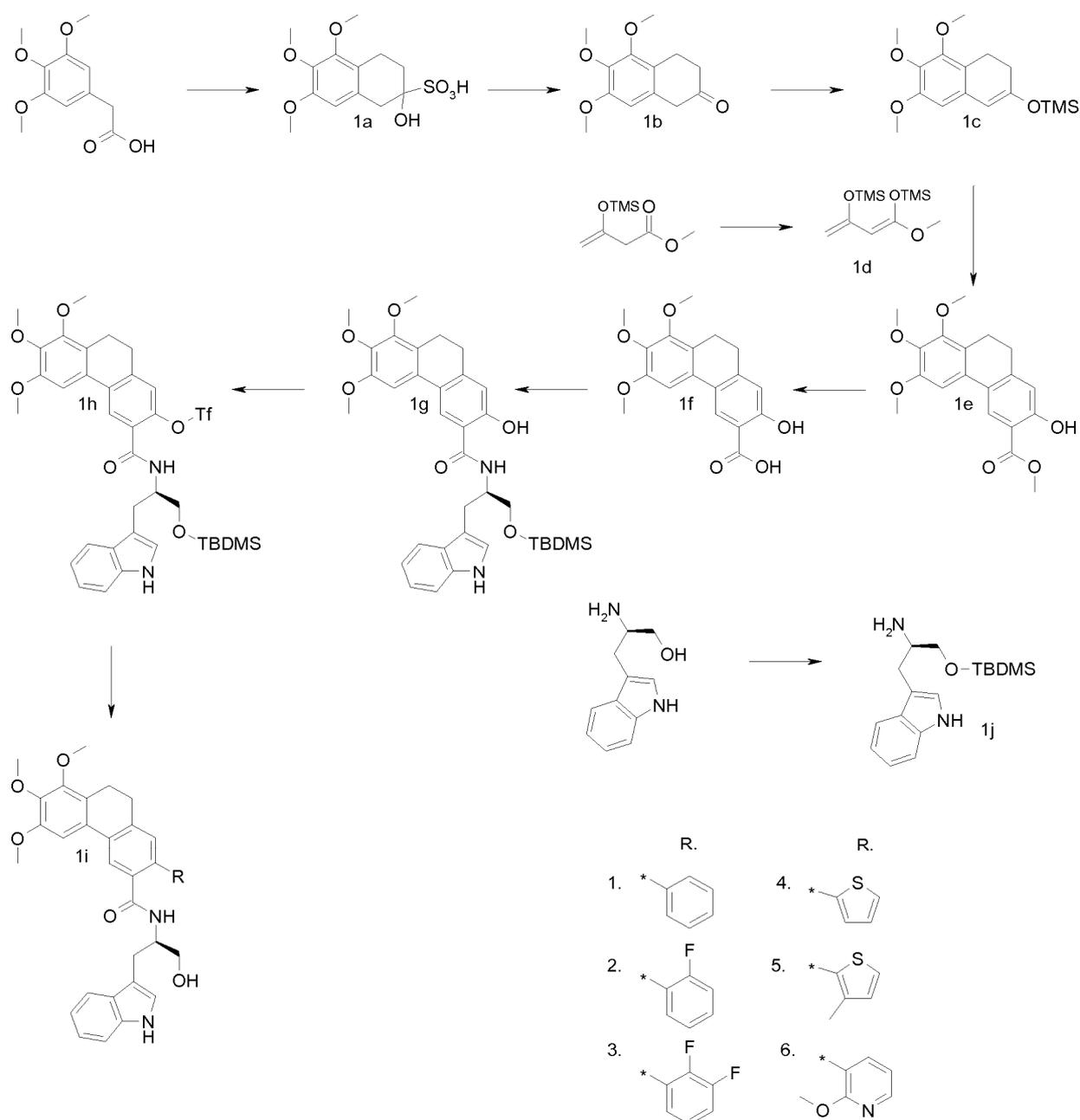
25 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

30 Ejemplos

Comentarios generales

35 Las siguientes abreviaturas se utilizan en los ejemplos: DCM = diclorometano, DMF = N,N-dimetilformamida, HCl = cloruro de hidrógeno, NaHCO₃ = bicarbonato sódico, MgSO₄ = sulfato de magnesio, THF = tetrahydrofurano, LHMDMS = litio bis(trimetilsilil)amida, Na₂SO₄ = sulfato de sodio, DME = dimetoxietano, CL-EM = cromatografía líquida - espectrometría de masas, HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento, CH₃CN = acetonitrilo, MeCN = acetonitrilo, LDA = diisopropilamida de litio, TMSCl = cloruro de trimetilsililo, Pd/C = paladio sobre carbono, HATU = hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio, TLC = cromatografía en capa fina, OTBDMS = éster terc-butil dimetilsililo, CHCl₃ = cloroformo, DMSO = dimetilsulfóxido.

40 Los nombres de los productos finales descritos en los ejemplos se generaron usando la herramienta de conversión de estructura a nombre de ChemDraw versión 9.01.



Ejemplo 1

5 (R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7,8-trimetoxi-2-fenil-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

(a). Ácido 2-hidroxi-5,6,7-trimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-sulfónico

Se añadió cloruro de oxalilo (14,7 g) durante 10 minutos a una solución de ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético (23,8 g) en DCM (400 ml) y DMF (5 gotas). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar un aceite de color naranja que se redisolvió en DCM (100 ml) que a continuación se añadió una solución de cloruro de aluminio (43,3 g) en DCM (1,0 l) a 5 °C. La mezcla se agitó a 5 °C durante 10 minutos antes de burbujear suavemente etileno a través de la mezcla durante 1 hora. La mezcla de reacción bruta se vertió sobre hielo/agua y se agitó intensamente durante 20 minutos. La fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de HCl 2 N, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄) y se filtró. Los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar un aceite oscuro que se redisolvió en acetato de etilo (60 ml). Se añadió bisulfito de sodio (28,6 g) en agua (60 ml) a la mezcla, agitando durante 18 horas. El precipitado se eliminó por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío.

20 Rendimiento: 8,26 g

RMN ^1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 9,92 (1 H, s), 6,50 (1 H, s), 4,75 (1 H, s), 3,80-3,67 (9 H, m), 3,15 (1 H, d, $J = 17,11$ Hz), 2,78-2,62 (2 H, m), 2,09-2,01 (1 H, m), 1,87-1,76 (1 H, m), 1,31 (1 H, s).

(b). 5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona

5 Una solución de una solución acuosa de bicarbonato de sodio 1 N (100 ml) se añadió a una solución del compuesto intermedio 1 a (10,0 g) en acetato de etilo (300 ml) y se agitó intensamente durante 3 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y a continuación se concentró a vacío.

10 Rendimiento: 6,35 g

RMN ^1H δ (ppm) (CHCl_3 -d): 6,46 (1 H, s), 3,91-3,82 (9 H, m), 3,62-3,40 (2 H, m), 3,05 (2 H, t, $J = 6,71$ Hz), 2,55-2,48 (2 H, m).

15 (c). trimetil(5,6,7-trimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-iloxi)silano

Una solución de n-butil litio (2,5 M en hexano, 12,8 ml) se añadió gota a gota a una solución a 0 °C de diisopropilamina (3,20 g) en THF (105 ml) antes de enfriar a -78 °C. El compuesto intermedio 1 b (4,95 g) se añadió a la solución de LDA a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Se añadió clorometilsilano (3,46 g) a la mezcla de reacción a -78 °C y se agitó durante 30 minutos más antes de dejar calentar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar un aceite oscuro que se disolvió en isohexano. La mezcla se filtró a través de celite, y la torta del filtro se lavó completamente con isohexano. La combinación de filtrados se concentró a sequedad.

25 Rendimiento: 6,13 g

RMN ^1H δ (ppm) (CHCl_3 -d): 6,35-6,27 (1 H, m), 5,63 (1 H, s), 3,87-3,83 (9 H, m), 2,88 (2 H, t, $J = 8,36$ Hz), 2,35-2,30 (2 H, m), 0,30 (9 H, t, $J = 3,40$ Hz).

30 (d). (Z)-4-metoxi-2,2,8,8-tetrametil-6-metileno-3,7-dioxa-2,8-disilanon-4-eno

Se añadió LiHMDS (45,3 ml, 1,0 M en THF) durante 5 minutos a una solución a -78 °C de 3-(O-trimetilsililo)buten-2-oato de metilo (6,09 g) en THF (61 ml). La solución de color naranja se agitó a -78 °C durante 1 hora, a continuación se añadió clorometilsilano (7,05 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora antes de eliminar los disolventes al vacío. El residuo se trituró con *isohexano* y los licores se filtraron a través de celite y se concentraron a sequedad.

Rendimiento: 11,79 g

40 RMN ^1H δ (ppm) (CHCl_3 -d): 4,30 (1 H, s), 3,97 (1 H, d, $J = 1,38$ Hz), 3,76 (1 H, d, $J = 1,35$ Hz), 3,38 (3 H, s), 0,12-0,02 (9 H, m), 0,04 (9 H, s)

(e). 2-hidroxi-6,7,8-trimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxilato de metilo

45 Trimetilortoformiato (2,11 g) se disolvió en DCM (65 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió tetracloruro de titanio (3,78 g) y la mezcla de color amarillo se agitó durante 5 minutos a -78 °C antes de añadir una solución a -78 °C del compuesto intermedio 1 c (6,13 g) en DCM (65 ml). La mezcla oscura se agitó a -78 °C durante 2 horas, momento en el que se añadió una alícuota adicional de tetracloruro de titanio (3,78 g), seguido por 1d (9,84 g). La mezcla oscura se agitó a -78 °C durante 40 minutos y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, se agitó durante 10 minutos y se filtró a través de celite. El lecho filtrante se lavó bien con DCM y las capas del filtrado se separaron. La fase orgánica se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color rojo oscuro que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gasolina y cantidades crecientes de acetato de etilo.

55 Rendimiento: 3,25 g

MS (ESI) m/z: 345 (M+H) $^+$.

60 RMN ^1H δ (ppm) (CHCl_3 -d): 10,78 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 7,05 (1 H, s), 6,89 (1 H, s), 4,04-3,86 (12H, m), 2,83 (4H, s).

(f). ácido 2-hidroxi-6,7,8-trimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxílico

65 Se añadió hidróxido de sodio (15 ml, 2 N) a una solución del compuesto intermedio 1e (3,25 g) en etanol (65 ml) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 1 hora. Los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar un aceite oscuro que se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de HCl 1 N. La fase orgánica se hizo pasar a través de una

placa fritada hidrófoba antes de concentrar al vacío.

Rendimiento: 3,27 g.

5 MS (ESI) m/z: 331 (M+H)⁺.

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 10,47 (1 H, s), 8,17 (1 H, s), 7,08-7,04 (1 H, m), 6,92-6,87 (1 H, m), 4,05-3,82 (9 H, m), 2,87-2,81 (4 H, m), 2,16 (1 H, s).

10 (g). (R)-N-(1-(tert-butildimetilsililoxi)-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-2-hidroxi-6,7,8-trimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

15 Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,70 g) a una solución del compuesto intermedio 1f (3,10 g) y 2-hidroxipiridina-N-óxido (1,57) en DMF (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de añadir el compuesto 1j (2,86 g) en una porción. La mezcla se agitó una hora más and y a continuación se añadió una solución de agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio durante 45 minutos. La mezcla se agitó durante 45 minutos más antes de recoger el sólido por filtración a través de una placa de vidrio sinterizado. El sólido recogido se lavó con agua y se secó al aire durante la noche.

20 Rendimiento: 1,40 g.

MS (ESI) m/z: 617 (M+H)⁺.

25 RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 12,62 (1 H, s), 8,06 (1 H, s), 7,85 (1 H, d, J = 7,86 Hz), 7,45 (1 H, s), 7,40 (1H, d, J = 8,05 Hz), 7,27-7,10 (3 H, m), 6,89 (2 H, d, J = 6,41 Hz), 6,79 (1 H, d, J = 8,43 Hz), 4,59 (1 H, d, J = 7,87 Hz), 3,97-3,86 (9 H, m), 3,78 (1 H, dd, J = 9,92, 2,83 Hz), 3,73-3,67 (1 H, m), 3,28-3,11 (2 H, m), 2,91-2,74 (4 H, m), 1,05-0,89 (9 H, m), 0,12 (6 H, d, J = 5,83 Hz).

30 (h). trifluorometanosulfonato de (R)-3-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-3-(1H-indol-3-il)propan-2-ilcarbamoil)-6,7,8-trimetoxi-9,10-dihidrofenantren-2-ilo

35 Se añadió trietilamina (0,41 g) a una solución a 0 °C del compuesto intermedio 1 g (1,25 g) en DCM (65 ml). Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,74 g) durante 2 minutos a 0 °C y la solución de color naranja se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla, y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La fase orgánica se separó, y se secó haciéndola pasar a través de una placa fritada hidrófoba. Los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar un aceite de color naranja que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gasolina y cantidades crecientes de acetato de etilo.

40 Rendimiento: 1,14 g.

MS (ESI) m/z: 749 (M+H)⁺.

45 RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,08 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,91 (1 H, d, J = 7,81 Hz), 7,38 (1 H, d, J = 8,00 Hz), 7,25-7,09 (5 H, m), 6,71 (1 H, d, J = 8,04 Hz), 4,55 (1 H, s), 3,95 (6 H, d, J = 1,43 Hz), 3,90 (3 H, s), 3,75 (1 H, dd, J = 10,02, 2,52 Hz), 3,69-3,64 (1 H, m), 3,26-3,22 (1 H, m), 3,19-3,14 (1 H, m), 2,88 (4 H, s), 0,96 (9 H, s), 0,09 (6 H, d, J = 8,77 Hz).

50 (i). (R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7,8-trimetoxi-2-fenil-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

55 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (12,3 g) a una solución desgasificada del compuesto intermedio 1h (75 mg), carbonato de potasio (26,6 mg) y ácido fenilborónico (14,5 mg) en una mezcla 10:1 de 1,2-dimetoximetano:agua (1,54 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno gaseoso durante 15 minutos más antes de precintar y calentar a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción oscura se repartió entre acetato de etilo y agua y se filtró a través de Celite. Las capas del filtrado se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo otra vez. El combinado de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad al vacío, proporcionando un aceite de color oscuro. El aceite bruto se redisolvió en THF (2 ml) antes de añadir fluoruro de tetrabutilamonio (1 N en THF, 0,3 ml, 0,30 mmol), agitando durante 2 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se repartió a continuación entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se volvió a extraer, y la combinación de capas orgánicas se secó haciéndola pasar por una placa fritada hidrófoba. Los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar un aceite de color marrón oscuro que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gasolina y cantidades crecientes de acetato de etilo.

Rendimiento: 47 mg

65

MS (ESI) m/z: 563 (M+H)⁺.

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,00 (1 H, s), 7,99 (1 H, s), 7,70-7,64 (1 H, m), 7,57-7,51 (1 H, m), 7,50-7,32 (6 H, m), 7,21-7,15 (2 H, m), 7,09 (1 H, ddd, J = 8,02, 6,95, 0,99 Hz), 6,83 (1 H, d, J = 2,31 Hz), 5,54 (1 H, d, J = 7,55 Hz), 4,30-4,21 (1 H, m), 3,96 (3 H, s), 3,94 (3 H, s), 3,89 (3 H, s), 3,44-3,37 (2 H, m), 2,89-2,79 (4 H, m), 2,71 (2 H, d, J = 7,02 Hz), 2,00 (1 H, t, J = 5,80 Hz).

5

(j). (R)-1-(terc-butildimetilsililoxi)-3-(1H-indol-3-il)propan-2-amina

A una solución de D-triptofanol (1,024 g) e imidazol (403 mg) en DCM (40 ml) y THF (8 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de terc-butildimetilsililo (0,852 g) en DCM (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se lavó con diclorometano y la combinación de capas orgánicas se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con heptanos y cantidades crecientes de acetato de etilo.

15 Rendimiento: 1,11 g.

MS (ESI) m/z: 305 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

20

2-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7,8-trimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

El compuesto 2 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 1.

25 MS (ESI) m/z: 581 (M+H)⁺.

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,02 (2 H, d, J = 9,40 Hz), 7,69-7,62 (1 H, m), 7,58-7,42 (2 H, m), 7,36-7,26 (2 H, m), 7,22-7,04 (5 H, m), 6,91 (1 H, d, J = 2,33 Hz), 5,74 (1 H, d, J = 7,32 Hz), 4,31-4,24 (1 H, m), 3,94 (6 H, s), 3,88 (3 H, s), 3,50-3,45 (2 H, m), 2,86 (4 H, s), 2,77 (2 H, d, J = 6,99 Hz), 2,29-2,23 (1 H, m).

30

Ejemplo 3

2-(2,3-difluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7,8-trimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

35

El compuesto 3 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 599 (M+H)⁺.

40 RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,05 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 7,70-7,52 (2 H, m), 7,35 (1 H, d, J = 8,13 Hz), 7,20 (2 H, t, J = 7,89 Hz), 7,12-6,98 (4 H, m), 6,93 (1 H, d, J = 2,28 Hz), 5,81 (1 H, d, J = 7,19 Hz), 4,32-4,25 (1 H, m), 3,94 (6 H, d, J = 3,25 Hz), 3,89 (3 H, s), 3,54 (2 H, t, J = 4,84 Hz), 2,88-2,80 (6 H, m), 2,41 (1 H, t, J = 5,43 Hz).

Ejemplo 4

45

(R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7,8-trimetoxi-2-(tiofen-2-il)-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

El compuesto 4 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 1.

50 MS (ESI) m/z: 569 (M+H)⁺.

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,11 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,68-7,50 (3 H, m), 7,45 (1 H, td, J = 7,60, 2,86 Hz), 7,21-7,05 (4 H, m), 7,01 (1 H, dd, J = 5,13, 3,52 Hz), 6,87 (1 H, d, J = 2,30 Hz), 5,88 (1 H, d, J = 7,42 Hz), 4,37-4,28 (1 H, m), 3,93 (6 H, s), 3,88 (3 H, s), 3,62-3,49 (2 H, m), 2,87-2,80 (6 H, m), 2,40 (1 H, t, J = 5,67 Hz).

55

Ejemplo 5

N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7,8-trimetoxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

60

El compuesto 5 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 583 (M+H)⁺.

65 RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,16 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 7,90 Hz), 7,33 (1 H, t, J = 8,09 Hz), 7,27-7,23 (1 H, m), 7,21-7,15 (3 H, m), 7,10 (1 H, t, J = 7,50 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 2,28 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 5,12 Hz), 5,87 (1 H,

d, J = 7,51 Hz), 4,36-4,28 (1 H, m), 3,95 (3 H, s), 3,94 (3 H, s), 3,89 (3 H, s), 3,55-3,41 (2 H, m), 2,98-2,75 (4 H, m), 2,76 (2 H, d, J = 7,18 Hz), 2,25 (1 H, s), 2,08 (3 H, s).

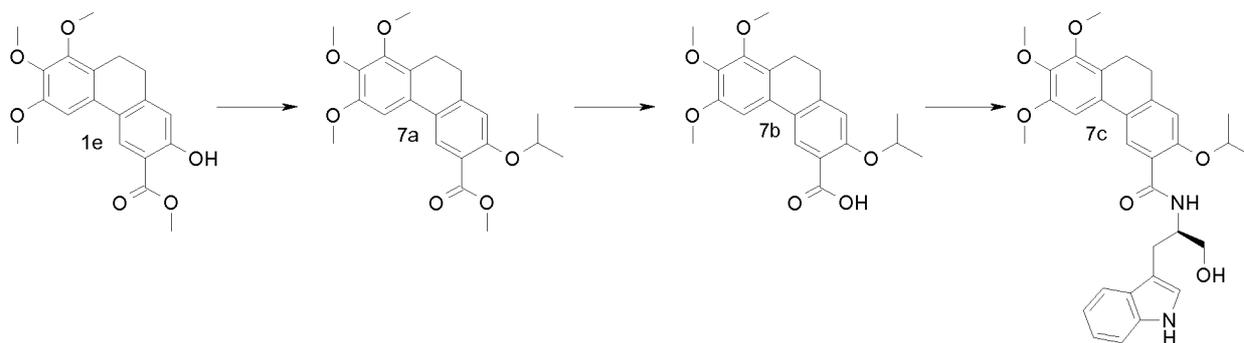
Ejemplo 6

N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7,8-trimetoxi-2-(2-metoxipiridin-3-il)-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

El compuesto 6 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 594 (M+H)⁺.

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,15 (1 H, dd, J = 5,03, 1,89 Hz), 8,01 (2 H, s), 7,60 (1 H, d, J = 7,92 Hz), 7,49 (1 H, dd, J = 7,19, 1,93 Hz), 7,34 (1 H, t, J = 8,13 Hz), 7,21-7,14 (2 H, m), 7,12-7,07 (2 H, m), 6,92-6,88 (2 H, m), 5,96 (1 H, d, J = 7,33 Hz), 4,28-4,24 (1 H, m), 3,96-3,87 (12 H, m), 3,45 (2 H, s), 2,85 (4 H, s), 2,76 (2 H, d, J = 7,04 Hz), 2,32 (1 H, s).



Ejemplo 7

(R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-2-isopropoxi-6,7,8-trimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

(a). 2-isopropoxi-6,7,8-trimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxilato de metilo

Se añadió 2-bromopropano (60 mg) a una solución del compuesto intermedio 1e (100 mg) y carbonato de potasio (126 mg) en DMF (1 ml) y a continuación la mezcla se calentó a 90 °C durante 18 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y la combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad al vacío.

Rendimiento: 100 mg

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,06 (1 H, s), 7,05 (1 H, s), 6,92-6,82 (1 H, m), 4,67-4,52 (1 H, m), 3,96-3,85 (12 H, m), 2,82 (4 H, t, J = 5,92 Hz), 1,42-1,36 (6 H, m).

(b). ácido 2-isopropoxi-6,7,8-trimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxílico

Se añadió hidróxido de sodio (0,5 ml, 2 N en agua) a una solución del compuesto intermedio 7a (100 mg) en etanol (2 ml) y la mezcla se calentó a continuación a 80 °C durante 18 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de HCl 1 N. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y la combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad al vacío.

Rendimiento: 78 mg

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,46 (1 H, s), 7,12 (1 H, s), 6,96-6,90 (1 H, m), 4,95-4,86 (1 H, m), 3,98-3,83 (9 H, m), 2,85 (4 H, s), 1,52 (6 H, d, J = 6,11 Hz).

(c). (R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-2-isopropoxi-6,7,8-trimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

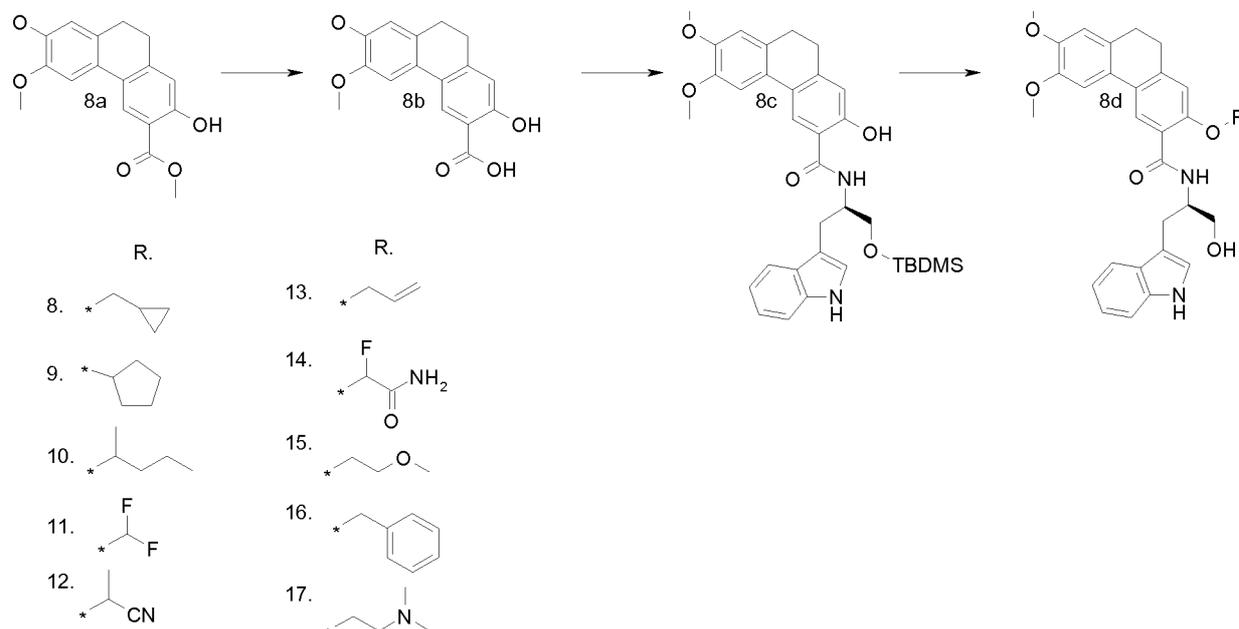
Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (60 mg) a una solución del compuesto intermedio 7b (78 mg), 1-hidroxibenzotriazol (29 mg) y diisopropiletilamina (67 mg) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de añadir D-triptofanol-OTBDMS (70 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas más. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró

a sequedad. El aceite bruto se disolvió en THF (1 ml) antes de añadir fluoruro de tetrabutilamonio (1 N en THF, 0,5 ml) y se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y la combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con gasolina y cantidades crecientes de acetato de etilo.

Rendimiento: 75 mg

MS (ESI) m/z: 545 (M+H)⁺.

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,63-8,53 (2 H, m), 8,08 (1 H, s), 7,72 (1 H, d, J = 7,86 Hz), 7,36 (1 H, d, J = 8,07 Hz), 7,22-7,07 (4 H, m), 6,80 (1 H, s), 4,73-4,64 (1 H, m), 4,57 (1 H, s), 3,94 (3 H, s), 3,91 (3 H, s), 3,87 (3 H, s), 3,85-3,80 (1 H, m), 3,80-3,72 (1 H, m), 3,22-3,07 (2 H, m), 2,90-2,73 (4 H, m), 2,73 (1 H, s), 1,29 (3 H, d, J = 6,04 Hz), 1,23 (3 H, d, J = 6,04 Hz).



Ejemplo 8

20 (R)-2-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

(a). 2-hidroxi-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxilato de metilo

25 El compuesto 8a se preparó de una forma análoga a la descrita para el compuesto 1 e, pero partiendo del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético.

(b). ácido 2-hidroxi-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxílico

30 A una solución de 8a (5,7 g) en THF (100 ml) a temperatura ambiente se añadió hidróxido de litio hidratado (7,0 g) en agua (100 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 3 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. El pH se ajustó a pH 1 con una solución acuosa de HCl 1 N y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo y la combinación de capas orgánicas se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La trituración con acetato de etilo proporcionó un sólido de color marrón claro.

35 Rendimiento: 5,07 g

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 10,39 (1 H, s), 8,17 (1 H, s), 7,25 (1 H, s), 6,92 (1 H, s), 6,77 (1 H, s), 4,01 (3 H, s), 3,94 (3 H, s), 2,94-2,80 (4 H, m).

40 (c). (R)-N-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-2-hidroxi-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (4,23 g) a una solución del compuesto intermedio ácido 8b (5,30 g), y 2-hidroxipiridina-N-óxido (2,45 g) en DMF (55 ml). La reacción se agitó durante 2,5 horas antes de

añadir el compuesto 1j (5,36 g) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más, antes de añadir una mezcla de una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) en agua (150 ml) durante 45 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos ocasionando la precipitación de un sólido de color blanco que se eliminó mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío.

5

Rendimiento: 10 g

10 RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 12,59 (1 H, s), 8,06 (1 H, s), 7,85 (1 H, d, J = 7,85 Hz), 7,45-7,36 (2 H, m), 7,26-7,10 (3 H, m), 7,06 (1 H, s), 6,89 (1 H, s), 6,85-6,75 (2 H, m), 4,61-4,55 (1 H, m), 3,94 (6 H, d, J = 1,68 Hz), 3,78 (1 H, dd, J = 10,05, 2,74 Hz), 3,73-3,67 (1 H, m), 3,28-3,11 (2 H, m), 2,87-2,78 (4 H, m), 0,99 (8 H, s), 0,12 (6 H, d, J = 6,06 Hz).

(d). (R)-2-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

15 Se añadió bromuro de metilciclopropilo (14,4 mg) a una solución del compuesto intermedio 1 c (50 mg) y carbonato de potasio (11,8 mg) en DMF (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se recogió y se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite de color marrón. El aceite bruto se disolvió en THF (0,8 ml) antes de añadir una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 N en THF (150 µl) y agitar durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y a continuación se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con agua y cantidades crecientes de acetonitrilo.

20

Rendimiento: 39 mg

25

MS (ESI) m/z: 527 (M+H)⁺.

30 RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,63 (1 H, d, J = 7,17 Hz), 8,54 (1 H, s), 8,03 (1 H, s), 7,69 (1 H, d, J = 7,88 Hz), 7,39-7,33 (2 H, m), 7,22-7,16 (1 H, m), 7,15-7,07 (2 H, m), 6,73 (2 H, d, J = 2,80 Hz), 4,60 (1 H, t, J = 6,31 Hz), 3,97 (3 H, s), 3,91 (3 H, s), 3,89-3,74 (4 H, m), 3,21-3,11 (2 H, m), 2,86-2,77 (5 H, m), 1,09-1,00 (1 H, m), 0,56-0,50 (2 H, m), 0,31-0,20 (2 H, m).

Ejemplo 9

35 (R)-2-(ciclopentiloxi)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

El compuesto 9 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 8.

40

MS (ESI) m/z: 541 (M+H)⁺.

45 RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,55 (1 H, s), 8,50 (1 H, d, J = 7,38 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,72 (1 H, d, J = 7,88 Hz), 7,38-7,34 (2 H, m), 7,22-7,17 (1 H, m), 7,15-7,09 (2 H, m), 6,79 (1 H, s), 6,73 (1 H, s), 4,92-4,87 (1 H, m), 4,58 (1 H, d, J = 7,35 Hz), 3,97 (3 H, s), 3,91 (3 H, s), 3,86-3,81 (1 H, m), 3,79-3,73 (1 H, m), 3,18-3,12 (2 H, m), 2,88-2,77 (4 H, m), 2,67-2,63 (1 H, m), 1,96-1,82 (3 H, m), 1,75-1,55 (5 H, m).

Ejemplo 10

N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-2-(pentan-2-iloxi)-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

50 El compuesto 10 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 8.

MS (ESI) m/z: 543 (M+H)⁺.

55 RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,62-8,53 (2 H, m), 8,01 (1 H, s), 7,72 (1 H, d, J = 7,87 Hz), 7,38-7,34 (2 H, m), 7,22-7,17 (1 H, m), 7,14 (1 H, d, J = 7,61 Hz), 7,11 (1 H, s), 6,78 (1 H, d, J = 6,42 Hz), 6,73 (1 H, s), 4,56 (2 H, d, J = 19,85 Hz), 3,97 (3 H, s), 3,91 (3 H, s), 3,87-3,82 (1 H, m), 3,77 (1 H, d, J = 10,27 Hz), 3,18-3,12 (2 H, m), 2,83 (4 H, d, J = 14,32 Hz), 2,72 (1 H, d, J = 5,54 Hz), 1,59-1,44 (4 H, m), 1,28 + 1,17 (3 H, 2 x d, J = 6,08 Hz), 0,94-0,82 (3 H, m).

Ejemplo 11

60

(R)-2-(difluorometoxi)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

El compuesto 11 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 8.

65

MS (ESI) m/z: 523 (M+H)⁺.

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,35 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 7,73 (1 H, d, J = 7,89 Hz), 7,38 (2 H, d, J = 7,82 Hz), 7,30 (1 H, s), 7,24-7,17 (1 H, m), 7,18-7,10 (2 H, m), 6,96 (1 H, s), 6,74 (1 H, s), 6,28 (1 H, t, J = 72,98 Hz), 4,60-4,54 (1 H, m), 3,96 (3 H, s), 3,92 (3 H, s), 3,90-3,82 (1 H, m), 3,81-3,74 (1 H, m), 3,16 (2 H, d, J = 7,04 Hz), 2,89-2,79 (4 H, m), 2,67 (1 H, t, J = 5,37 Hz).

5

Ejemplo 12

2-(1-cianoetoxi)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

10 El compuesto 12 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 8.

MS (ESI) m/z: 526 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

15

(R)-2-(aliloxi)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

El compuesto 13 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 8.

20 MS (ESI) m/z: 513 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

25

2-(2-amino-1-fluoro-2-oxoetoxi)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

El compuesto 14 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 8.

MS (ESI) m/z: 548 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 15

(R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-2-(2-metoxietoxi)-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

35 El compuesto 15 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 8.

MS (ESI) m/z: 531 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

40

(R)-2-(benciloxi)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

El compuesto 16 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 8.

45 MS (ESI) m/z: 563 (M+H)⁺.

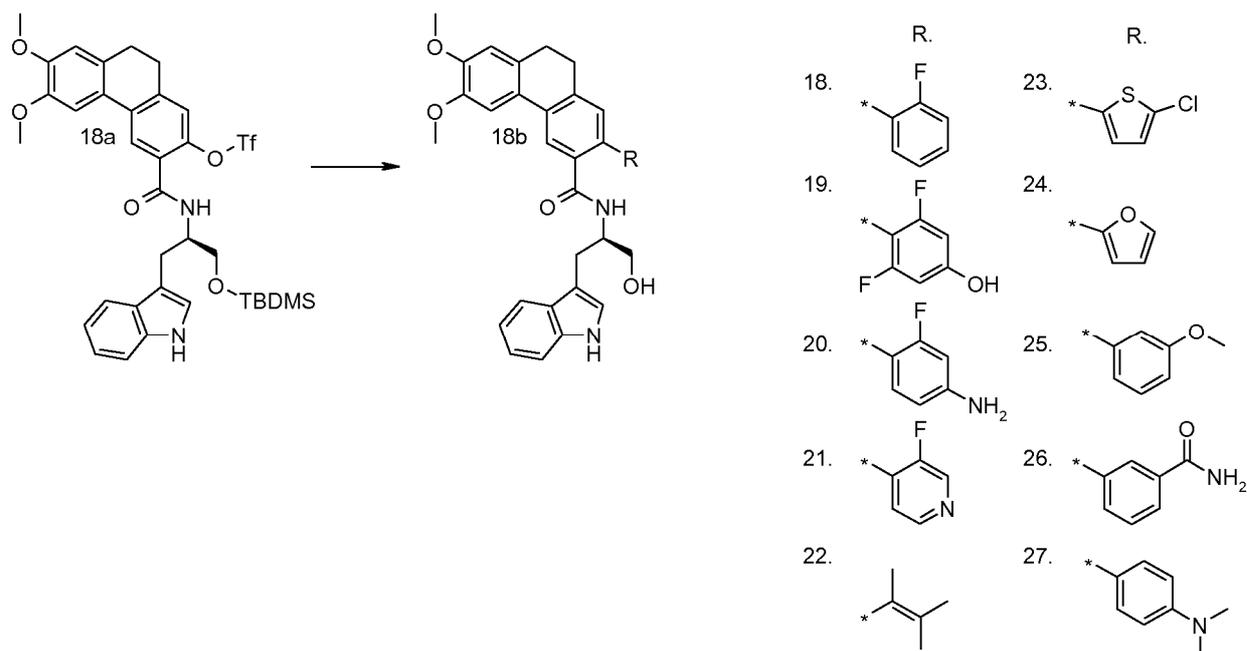
Ejemplo 17

50

(R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

El compuesto 17 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 8.

MS (ESI) m/z: 544 (M+H)⁺.



Ejemplo 18

5 2-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

a) (R)-3-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-3-(1H-indol-3-il)propan-2-ilcarbamoil)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantren-2-il trifluorometanosulfonato

10 El compuesto 18a se preparó de una forma análoga a la descrita para el compuesto 1 h, pero partiendo del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético.

(b). 2-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-caboxamida

15 Una solución del compuesto intermedio 18a (100 mg), ácido 2-fluorofenilborónico (24 mg) u carbonato de potasio (35 mg) en una mezcla 10:1 de DME:agua se desgasificó haciendo burbujear una suave corriente de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (16,2 mg) y la mezcla se desgasificó durante 15 minutos más antes de precintarse bajo atmósfera de nitrógeno y calentar a 90 °C durante 16 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se volvió a disolver en una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (154 µl) en THF (1 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron a continuación al vacío. El residuo se volvió a disolver en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con agua y cantidades crecientes de acetonitrilo.

25 Rendimiento: 32 mg

MS (ESI) m/z: 551 (M+H)⁺.

30 RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 10,81 (1 H, s), 8,01 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,63 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,43 (1 H, s), 7,40-7,29 (3 H, m), 7,26 (1 H, s), 7,23-7,10 (3 H, m), 7,08 (1 H, t, J = 7,5 Hz), 7,02-6,94 (2 H, m), 4,73 (1 H, t, J = 5,8 Hz), 4,08-4,01 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,50-3,43 (1 H, m), 3,36-3,34 (1 H, m), 2,96 (1 H, dd, J = 14,6, 6,1 Hz), 2,90-2,78 (5 H, m)

Ejemplo 19

35 (R)-2-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

40 El compuesto 19 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 18.

MS (ESI) m/z: 585 (M+H)⁺.

RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 10,79 (1 H, s), 7,97 (1 H, d, J = 8,19 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 7,85 Hz), 7,41 (1

H, s), 7,31 (1 H, d, J = 8,06 Hz), 7,19-7,13 (2 H, m), 7,04 (1 H, t, J = 7,55 Hz), 6,94 (2 H, t, J = 10,04 Hz), 6,45 (2 H, t, J = 9,29 Hz), 4,73 (1 H, s), 4,07-3,99 (1 H, m), 3,84 (6 H, d, J = 17,14 Hz), 3,46 (1 H, dd, J = 10,80, 4,96 Hz), 2,98 (1 H, dd, J = 14,51, 5,98 Hz), 2,86-2,75 (5 H, m).

5 Ejemplo 20

2-(4-amino-2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

10 El compuesto 20 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 18.

MS (ESI) m/z: 566 (M+H)⁺.

15 RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,05 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,58 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,36 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,31 (1 H, s), 7,19 (1 H, td, J = 7,6, 1,1 Hz), 7,15-7,03 (3 H, m), 6,92 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 6,75 (1 H, s), 6,40 (1 H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 6,27 (1 H, dd, J = 11,7, 2,3 Hz), 5,78 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 4,36-4,29 (1 H, m), 3,96 (3 H, s), 3,92 (3 H, s), 3,74 (2 H, s), 3,62-3,50 (2 H, m), 2,89-2,76 (6 H, m), 2,49 (1 H, t, J = 5,7 Hz).

20 Ejemplo 21

2-(3-fluoropiridin-4-il)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

25 El compuesto 21 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 18.

MS (ESI) m/z: 552 (M+H)⁺.

30 RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,42 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 8,37 (1 H, d, J = 4,9 Hz), 8,04 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 7,62 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,37 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,28-7,16 (4 H, m), 7,12 (1 H, dd, J = 7,6, 1,0 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 6,77 (1 H, s), 5,91 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 4,37-4,31 (1 H, m), 3,95 (3 H, s), 3,94 (3 H, s), 3,64-3,53 (2 H, m), 2,99-2,81 (6 H, m), 2,32 (1 H, t, J = 5,3 Hz).

Ejemplo 22

35 (R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-2-(3-metilbut-2-en-2-il)-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

El compuesto 22 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 18.

40 MS (ESI) m/z: 525 (M+H)⁺.

45 RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 10,84 (1 H, s), 8,05-7,63 (1 H, m), 7,71 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,76-7,42 (1 H, m), 7,38-7,33 (2 H, m), 7,20 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,09 (1 H, t, J = 7,5 Hz), 7,01 (1 H, t, J = 7,4 Hz), 6,95 (2 H, d, J = 2,4 Hz), 4,85 (1 H, t, J = 5,4 Hz), 4,24-4,16 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 3,56-3,49 (1 H, m), 3,45-3,34 (1 H, m), 3,05-2,89 (2 H, m), 2,79 (4 H, s), 1,86 (3 H, s), 1,71 (3 H, s), 1,44 (3 H, s).

Ejemplo 23

50 (R)-2-(5-clorotiofen-2-il)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

El compuesto 23 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 18.

55 RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,21 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,33 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,25-7,13 (3 H, m), 7,09 (1 H, t, J = 3,8 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 6,79 (1 H, d, J = 3,8 Hz), 6,73 (1 H, s), 6,70 (1 H, d, J = 3,8 Hz), 6,04 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 4,41-4,31 (1 H, m), 3,91-3,88 (6 H, m), 3,62 (2 H, d, J = 4,5 Hz), 2,91 (2 H, d, J = 6,9 Hz), 2,87-2,75 (5 H, m).

Ejemplo 24

60 (R)-2-(furan-2-il)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

El compuesto 24 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 18.

MS (ESI) m/z: 523 (M+H)⁺.

65

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,04 (1 H, s), 7,69 (1 H, s), 7,64 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,45-7,42 (2 H, m), 7,34 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,23-7,15 (2 H, m), 7,10 (1 H, t, J = 7,50 Hz), 6,98 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 6,75 (1 H, s), 6,60 (1 H, d, J = 3,4 Hz), 6,41 (1 H, dd, J = 3,4, 1,8 Hz), 5,98 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 4,51-4,43 (1 H, m), 3,93 (6 H, d, J = 8,0 Hz), 3,80-3,66 (2 H, m), 3,08-2,96 (2 H, m), 2,92-2,78 (4 H, m), 2,65 (1 H, t, J = 5,5 Hz).

5

Ejemplo 25

(R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-2-(3-metoxifenil)-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

10 El compuesto 25 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 18.

MS (ESI) m/z: 563 (M+H)⁺.

15 RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 7,99-7,94 (2 H, m), 7,55 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,35-7,27 (3 H, m), 7,21-7,14 (2 H, m), 7,09 (1 H, t, J = 7,5 Hz), 7,02-6,97 (2 H, m), 6,90 (1 H, dd, J = 8,3, 2,5 Hz), 6,83 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 6,76 (1 H, s), 5,60 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 4,28-4,23 (1 H, m), 3,98 (3 H, s), 3,93 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 3,51-3,41 (2 H, m), 2,92-2,82 (4 H, m), 2,73 (2 H, d, J = 7,03 Hz), 2,21 (1 H, t, J = 5,6 Hz)

20

Ejemplo 26

(R)-2-(3-carbamoilfenil)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

El compuesto 26 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 18.

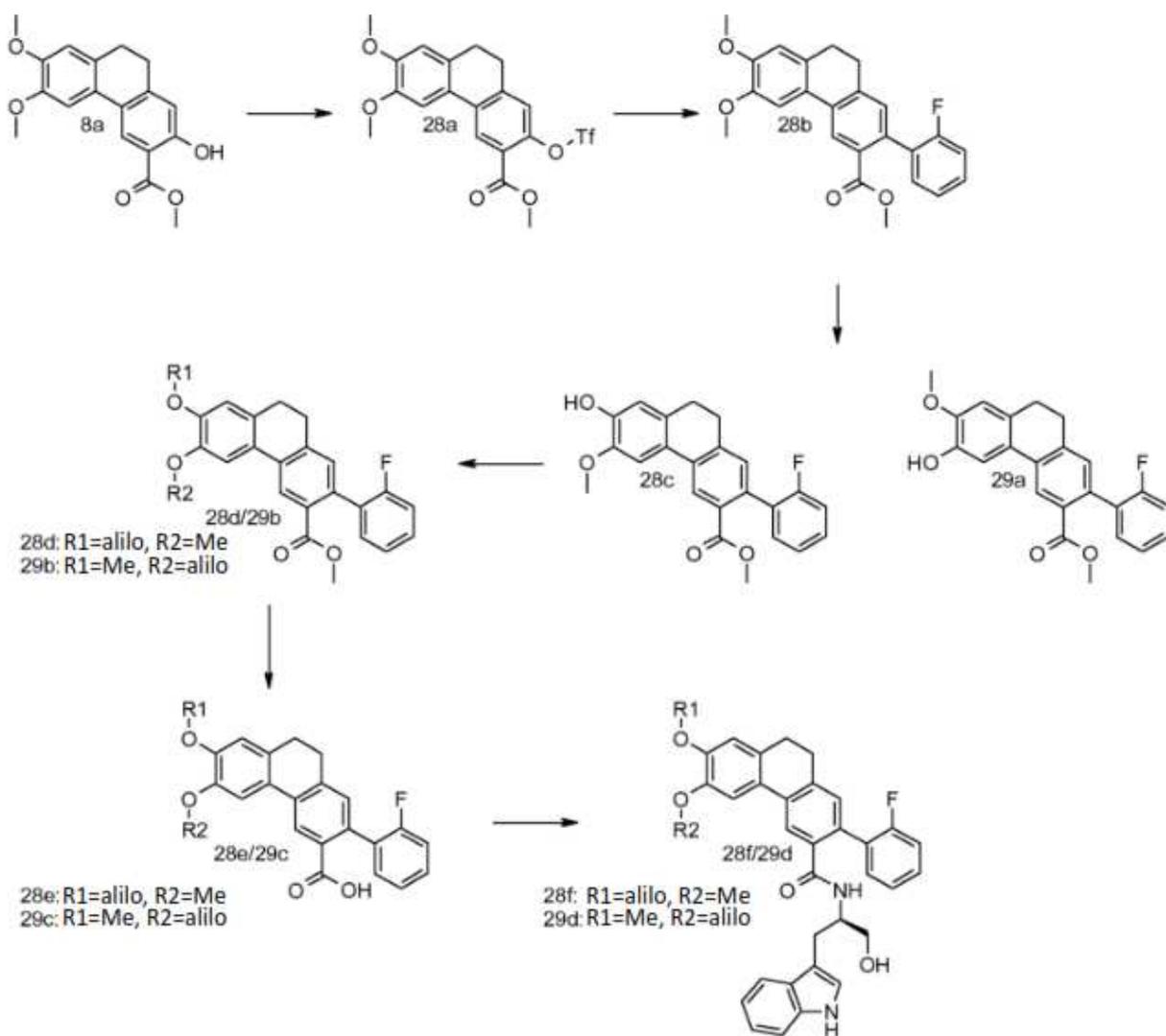
25 MS (ESI) m/z: 576 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

30 (R)-2-(4-(dimetilamino)fenil)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

El compuesto 27 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 18.

35 MS (ESI) m/z: 576 (M+H)⁺.



Ejemplo 28/29

5 7-(aliloxi)-2-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida / 6-(aliloxi)-2-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

10 (a). 6,7-dimetoxi-2-(trifluorometilsulfonyloxy)-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxilato de metilo

Se añadió anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (0,7 ml) gota a gota a una solución agitada a 0 °C del compuesto intermedio 8a (1 g) y trietilamina (0,89 ml) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se agitó intensamente. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM. La combinación de capas orgánicas se lavó con agua y salmuera y se secó haciéndola pasar por una placa fritada hidrófoba. Los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar un aceite de color marrón oscuro que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gasolina y cantidades crecientes de acetato de etilo.

Rendimiento: 1,4 g

20 RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,28 (1 H, s), 7,3 (1H, S), 7,13 (1 H, s), 6,76 (1 H, s), 3,99 (6 H, 2s), 3,93 (3 H, s), 2,95-2,81 (4 H, m)

25 (b). 2-(2-fluorofenil)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxilato de metilo

Se añadieron ácido 2-fluorofenilborónico (94 mg) y carbonato de potasio (112 mg) a una solución completamente desoxigenada del compuesto intermedio 28a (200 mg) en dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml). Tras purgar con nitrógeno, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (34 mg) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 60 segundos más

antes de precintar y calentar a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se lavó con agua y salmuera antes de secarla haciéndola pasar por una placa fritada hidrófoba. Los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar un aceite bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gasolina y cantidades crecientes de acetato de etilo.

Rendimiento: 164 mg

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,23 (1 H, s), 7,38-7,3 (3 H, m), 7,22-7,20 (2 H, m), 7,16-7,05 (1 H, m), 6,77 (1 H, s), 4,00 (3 H, s), 3,93 (3 H, s), 3,73-3,69 (3 H, m), 2,95-2,82 (4 H, m),

(28c/29a). 2-(2-fluorofenil)-7-hidroxi-6-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxilato de metilo / 2-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxilato de metilo

Se añadió tricloruro de aluminio (100 mg) a una solución del compuesto intermedio 28b en dicloroetano (2 ml) y se calentó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con gasolina y cantidades crecientes de acetato de etilo. El producto consistió en una mezcla de regioisómeros.

Rendimiento: 33 mg (mezcla de regioisómeros, relación 29a/28c: 2:8)

(28d/29b). 7-(aliloxi)-2-(2-fluorofenil)-6-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxilato de metilo / 6-(aliloxi)-2-(2-fluorofenil)-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxilato de metilo

Se añadió cloruro de alilo (35 µl) a una solución del compuesto intermedio 29a y 28c (54 mg) y carbonato de calcio (30 mg) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas y a continuación se dejó enfriar a temperatura. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se lavó con agua y salmuera antes de hacerla pasar por una placa fritada hidrófoba. Los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar un residuo de color marrón claro que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gasolina y cantidades crecientes de acetato de etilo.

Rendimiento: 58 mg (mezcla de regioisómeros, relación 29b/28d: 2:8)

(28e/29c). ácido 7-(aliloxi)-2-(2-fluorofenil)-6-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxílico / ácido 6-(aliloxi)-2-(2-fluorofenil)-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxílico

Se añadió hidróxido de sodio (0,75 ml, 2 M, solución acuosa) a una solución que contenía una mezcla 2:8 de los compuestos intermedios 29b y 28d (58 mg) en etanol (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y a continuación se acidificó hasta pH 1 con una solución acuosa de HCl 2 M antes de extraer con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y a continuación se secó haciéndola pasar por una placa fritada hidrófoba. Los disolventes se evaporaron bajo vacío.

Rendimiento: 56 mg (mezcla de regioisómeros, relación 29c/28e: 2:8)

(28f/29d). 7-(aliloxi)-2-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida / 6-(aliloxi)-2-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (40,1 mg) a una solución que contenía una mezcla 2:8 de los isómeros 29c y 28e en fenol (56 mg), 1-hidroxibenzotriazol (19,8 mg) y trietilamina (58 µl) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos antes de añadir D-triptofanol (33,2 mg), y se agitó durante 18 horas más. Se añadió acetato de etilo, y la solución se lavó con una solución acuosa de HCl 0,5 M y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La combinación de extractos orgánicos se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera antes de secarla haciéndola pasar por una placa fritada hidrófoba. Los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo pálido que se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con agua y cantidades crecientes de acetonitrilo.

28f: Rendimiento: 38 mg

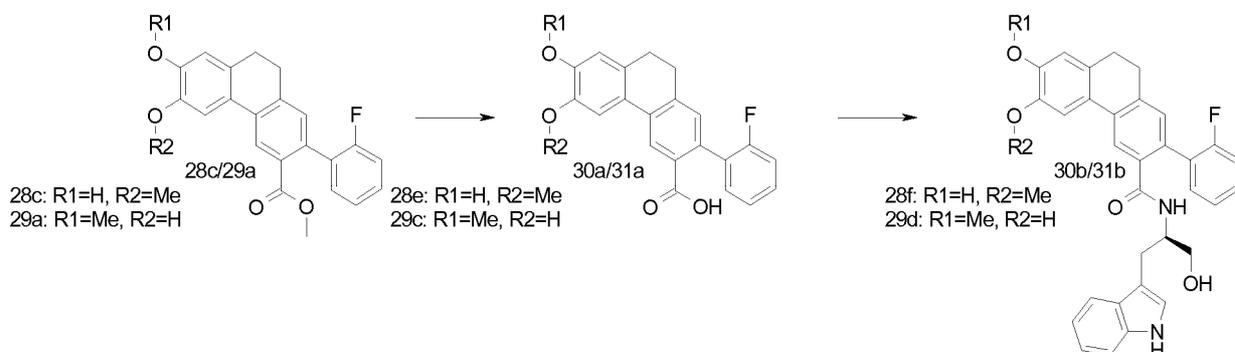
MS (ESI) m/z: 577 (M+H)⁺.

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,17 (1 H, s), 7,97 (1 H, s), 7,64-7,52 (1 H, m), 7,21-7,01 (5 H, m), 6,88 (1 H, d, J = 2,30 Hz), 6,76 (1 H, s), 6,20-6,05 (1 H, m), 5,78 (1 H, d, J = 7,36 Hz), 5,48-5,30 (2 H, m), 4,67-4,62 (2 H, m), 4,34-4,20 (1 H, m), 3,92 (3 H, s), 3,46 (2 H, t, J = 4,42 Hz), 2,92-2,74 (6 H, m), 2,44 (1 H, t, J = 5,50 Hz), 1,68 (1 H, s).

29d: Rendimiento: 4,5 mg

MS (ESI) m/z: 577 (M+H)⁺.

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,09-7,99 (1 H, m), 7,92 (1 H, s), 7,57 (1 H, d, J = 7,98 Hz), 7,23-7,03 (5 H, m), 6,93 (1 H, dd, J = 9,51, 2,31 Hz), 6,77 (1 H, s), 6,19-6,08 (1 H, m), 5,74 (1 H, d, J = 7,29 Hz), 5,46 (1 H, dd, J = 17,25, 1,72 Hz), 5,31 (1 H, dd, J = 10,48, 1,53 Hz), 4,68 (2 H, d, J = 5,51 Hz), 4,32-4,24 (1 H, m), 3,92 (3 H, s), 3,54-3,47 (2 H, m), 2,92-2,73 (6 H, m), 2,31 (1 H, t, J = 5,68 Hz).



10 Ejemplo 30/31

2-(2-fluorofenil)-7-hidroxi-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida / 2-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

(30a/31a). ácido 2-(2-fluorofenil)-7-hidroxi-6-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxílico / ácido 2-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxílico

Se añadió hidróxido de sodio (0,75 ml, 1,50 mmol, solución acuosa 2 M) a una solución que contenía una mezcla 2:8 de los isómeros 28c y 29a en fenol (114 mg) en etanol (2 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 18 horas y después se enfrió a 0 °C antes de acidificar con una solución acuosa de HCl 0,5 M. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces y la combinación de capas orgánicas se lavó con agua y salmuera antes de secarla haciéndola pasar por una placa fritada hidrófoba. Los disolventes se evaporaron bajo vacío.

25 Rendimiento: 110 mg (mezcla de regioisómeros 30a y 31a)

(30b/31b). 2-(2-fluorofenil)-7-hidroxi-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida/2-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (87 mg) a una solución que contenía una mezcla 2:8 de los compuestos intermedios 30a y 31a (110 mg), 1-hidroxibenzotriazol (43 mg) y trietilamina (126 µl) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos antes de añadir D-triptofanol (71,6 mg), agitando durante 18 horas más. Se añadió acetato de etilo y la solución se lavó con una solución acuosa de HCl 0,5 M. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La combinación de extractos orgánicos se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera antes de secarla haciéndola pasar por una placa fritada hidrófoba. Los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo pálido que se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con agua y cantidades crecientes de acetonitrilo

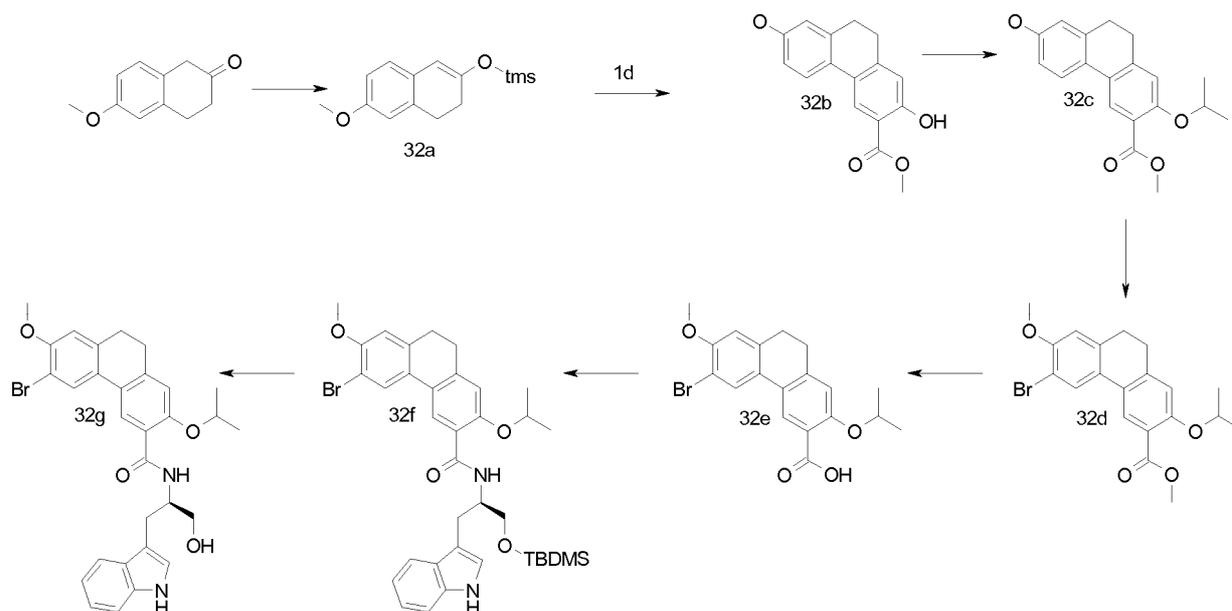
40 30 b: Rendimiento: 54 mg

MS (ESI) m/z: 537 (M+H)⁺.

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,19 (1 H, s), 7,96 (1 H, s), 7,60-7,52 (1 H, m), 7,33-6,98 (9 H, m), 6,88-6,82 (1 H, m), 6,86-6,68 (1 H, m), 5,9 (1 H, bs), 5,80 (1 H, d, J = 7,40 Hz), 4,37-4,21 (1 H, m), 3,87 (3 H, s), 3,55-3,40 (2 H, m), 2,8 (2H, m), 2,75-2,70 (4 H, m).

31b: 16,4 mg

50 MS (ESI) m/z: 537 (M+H)⁺.



Ejemplo 32

5

(R)-6-bromo-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-2-isopropoxi-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

(a). (6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-iloxi)trimetilsilano

10 6-Metoxi-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (25 g) se trató con LDA (110 ml) en THF seco (500 ml) a -78°C durante 5 minutos. A continuación se añadió TMSCl (21,64 g) y, después de 30 minutos, el baño de refrigeración se retiró. Después de 1 h a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en heptano y se filtró para eliminar el material en forma de partículas. Finalmente, el heptano se evaporó a vacío.

15 Rendimiento: 55 g (bruto)

(b). 2-hidroxi-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxilato de metilo

20 Se disolvió ortoformiato de trimetilo (15,04 g) en DCM (1 l) y se enfrió a -78°C . Se añadió TiCl_4 (26,9 g) seguido del compuesto 1d (55 g, material bruto, basándose en un 100 % de conversión, la cantidad presente del éter de silenol de la tetralona es 35,2 g) en DCM (100 ml). La mezcla se agitó durante dos horas a -78°C . Se añadió TiCl_4 (26,9 g) seguido del compuesto 32a (80 g, material bruto, basándose en un 100 % de conversión, la cantidad presente del dieno presente es 51,7 g). La mezcla se agitó a -78°C durante 40 minutos, y a continuación el baño de refrigeración se retiró, y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió sobre una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se filtró sobre un lecho de celite y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con heptano y cantidades crecientes de acetato de etilo.

25 Rendimiento: 22,5 g

30 MS (ESI) m/z: 285 (M+H)⁺.

(c). 2-isopropoxi-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxilato de metilo

35 El compuesto 32b (25,6 g) se disolvió en DMF (500 ml) y se añadieron carbonato de potasio (37,3 g) y 2-yodopropano (77 g) y la mezcla se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo 4 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se recogieron, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío.

40 Rendimiento: 29 g

MS (ESI) m/z: 327 (M+H)⁺.

(d). 6-bromo-2-isopropoxi-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxilato de metilo

El compuesto 32c (29 g) se disolvió en DCM (1 L) y se trató con N-bromosuccinimida (17,4 g). La reacción se volvió de color naranja oscuro, y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, las fases se separaron y las capas acuosas se extrajeron dos veces con DCM. Las capas orgánicas se recogieron, se secó con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío.

Rendimiento: 35 g

(e). ácido 6-bromo-2-isopropoxi-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxílico

El compuesto 32d (35 g) se disolvió en una mezcla de H₂O/THF = 1/1 (700 ml). Se añadió hidróxido de litio (34,5 g) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 24 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de HCl 6 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío.

Rendimiento: 24 g

(f). (R)-6-bromo-N-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-2-isopropoxi-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

El compuesto 32e (22,5 g) y N-hidroxisuccinimida (7,28 g) se disolvieron en THF (1 l) y se añadió N,N'-diciclohexilcarbodiimida (13,05 g) en THF (250 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas antes de añadir el compuesto 1j (17,5 g). La mezcla se agitó durante toda la noche y posteriormente se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó posteriormente con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con heptano y cantidades crecientes de acetato de etilo.

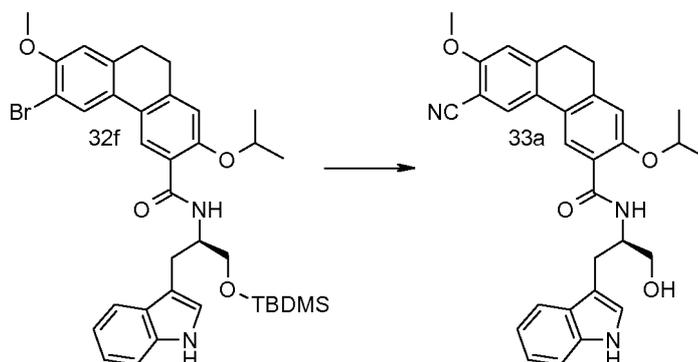
Rendimiento: 26 g

(g). (R)-6-bromo-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-2-isopropoxi-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

El compuesto intermedio 32f (200 mg) se disolvió en THF (3 ml) antes de añadir una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 N en THF (300 µl) y agitar durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con isohexano y cantidades crecientes de acetato de etilo.

Rendimiento: 117 mg

MS (ESI) m/z: 561.563 (M+H)⁺.

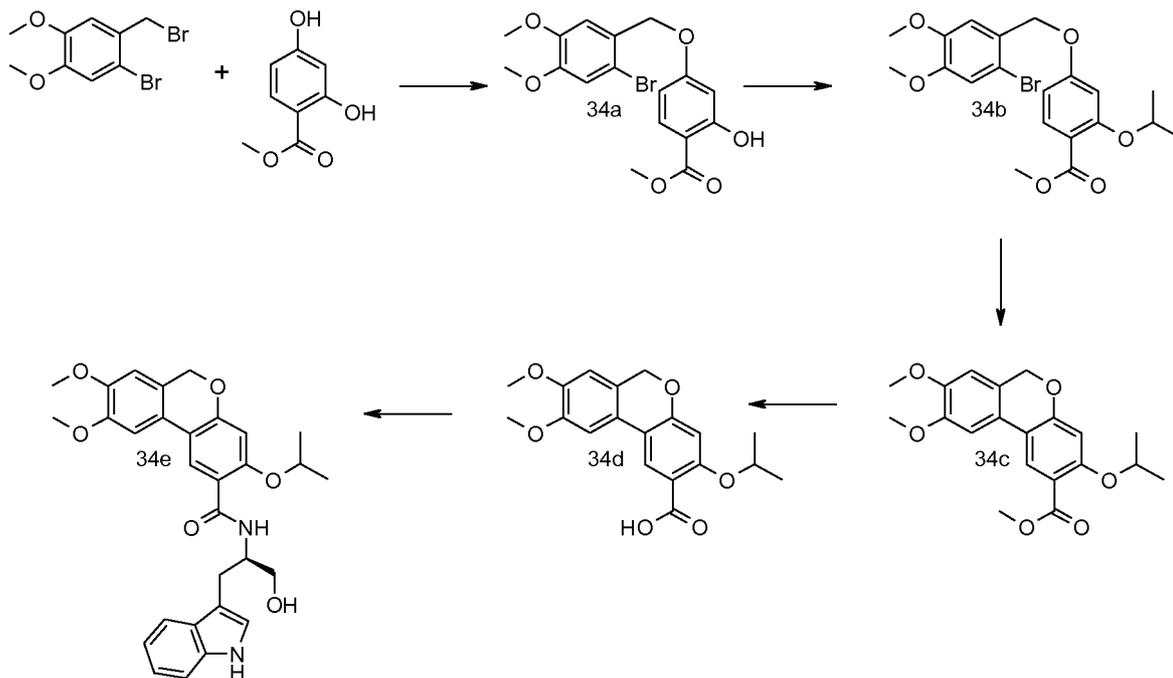
**Ejemplo 33**(R)-6-ciano-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-2-isopropoxi-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida(a). (R)-6-ciano-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-2-isopropoxi-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

A una solución del compuesto 32f (100 mg) se añadieron cianuro de cinc (174 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (17,1 mg) en DMF desgasificado (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C bajo atmósfera de nitrógeno

durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y la combinación de extractos orgánicos se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se disolvió en THF (1 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,15 ml; 1 M). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con agua y cantidades crecientes de acetonitrilo.

Rendimiento: 44,1 mg

10 MS (ESI) m/z: 510 (M+H)⁺.



Ejemplo 34

15

(R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-3-isopropoxi-8,9-dimetoxi-6H-benzof[c]cromeno-2-carboxamida

(a). 4-(2-bromo-4,5-dimetoxibenciloxi)-2-hidroxibenzoato de metilo

20

Se añadió carbonato de potasio (1,12 g) a una solución de 2,4-dihidroxibenzoato de metilo (454 mg) y bromuro de 2-bromo-4,5-dimetoxibencilo (1,0 g) en acetona seca (80 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo a 80 °C durante 4 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se volvió a disolver en DCM y se lavó con agua (3 x). La capa orgánica se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gasolina y cantidades crecientes de acetato de etilo.

25

Rendimiento: 742 mg

30

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl_3 -d): 10,97 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,06 (1 H, s), 7,00 (1 H, s), 6,56-6,50 (2 H, m), 5,08 (2 H, s), 3,92 (3 H, s), 3,89 (3 H, s), 3,86 (3 H, s).

(b). 4-(2-bromo-4,5-dimetoxibenciloxi)-2-isopropoxibenzoato de metilo

35

Se añadió carbonato de potasio (166 mg) a una solución del compuesto intermedio 34a (238 mg) y 2-bromopropano (124 μl) en DMF seco (5 ml) antes de calentar a 80 °C durante 8 horas. Se añadió agua y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo (3 x). La combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gasolina y cantidades crecientes de acetato de etilo.

40

Rendimiento: 230 mg

RMN ^1H δ (ppm) ($\text{CHCl}_3\text{-d}$): 7,82 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,05 (1 H, s), 7,00 (1 H, s), 6,60-6,53 (2 H, m), 5,10 (2 H, s), 4,61-4,49 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,85 (6 H, d, $J = 3,8$ Hz), 1,37 (6 H, d, $J = 6,1$ Hz).

(c). 3-isopropoxi-8,9-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxilato de metilo

5 Dos soluciones idénticas del compuesto intermedio 34b (114 mg) y acetato de potasio (77 mg) en dimetilacetamida (3 ml) se desgasificaron haciendo burbujear a su través una corriente suave de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió a ambas reacciones diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (18 mg), desgasificando durante 15 minutos más. Los tubos de reacción se precintaron y a continuación se calentaron a 130 °C durante 75 minutos con irradiación de microondas. Ambas mezclas de reacción se combinaron, y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3X). La combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gasolina y cantidades crecientes de acetato de etilo.

15 Rendimiento: 140 mg

RMN ^1H δ (ppm) ($\text{CHCl}_3\text{-d}$): 8,12 (1 H, s), 7,15 (1 H, s), 6,63 (1 H, s), 6,57 (1 H, s), 5,11 (2 H, s), 4,61-4,50 (1H, m), 3,97 (3 H, s), 3,90 (6 H, s), 1,40 (6 H, d, $J = 6,0$ Hz).

20 (d). ácido 3-isopropoxi-8,9-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxílico

Se añadió hidróxido sódico (46 mg) en agua (0,5 ml) a una solución del compuesto intermedio 34c (136 mg) en etanol (5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo obtenido se volvió a disolver en agua y se lavó con dietil éter (x3). La fase acuosa se acidificó a ~pH 4 con una solución acuosa de HCl 4 M y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). La combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y se concentró al vacío.

Rendimiento: 110 mg

30 RMN ^1H δ (ppm) ($\text{CHCl}_3\text{-d}$): 10,80 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 7,20 (1 H, s), 6,61 (2 H, d, $J = 3,6$ Hz), 5,15 (2 H, s), 4,88-4,74 (1 H, m), 3,98 (3 H, s), 3,90 (3 H, s), 1,51 (6 H, d, $J = 6,1$ Hz).

(e). (R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-3-isopropoxi-8,9-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

35 Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (92 mg) a una solución del compuesto intermedio 34d (110 mg), diisopropiletilamina (167 μl), 1-hidroxibenzotriazol (65 mg) and D-triptofanol (73 mg) en DMF seco (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x). La combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM que contenía cantidades crecientes de metanol.

Rendimiento: 58 mg

MS (ESI) m/z: 517 (M+H) $^+$.

45 RMN ^1H δ (ppm) (DMSO-d_6): 10,84 (1 H, s), 8,42 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,38 (1 H, s), 7,77 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,37 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,27 (1 H, s), 7,18 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,10 (1 H, td, $J = 7,6, 1,1$ Hz), 7,01 (1 H, td, $J = 7,4, 1,0$ Hz), 6,94 (1 H, s), 6,78 (1 H, s), 5,15 (2 H, s), 4,98 (1 H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,83-4,79 (1 H, m), 4,31-4,27 (1 H, m), 3,91 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 3,55-3,44 (2 H, m), 3,01 (2 H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,30 (6 H, dd, $J = 7,5, 6,0$ Hz).

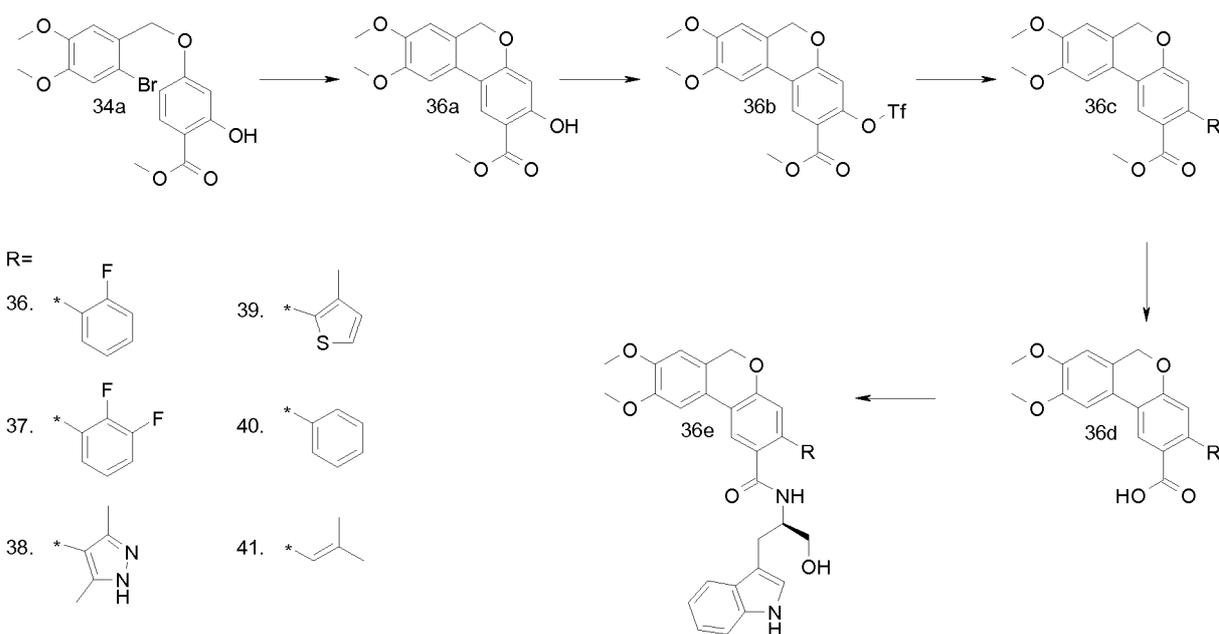
60 **Ejemplo 35**

(R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-3-isopropoxi-8,9-(1',3'-dioxolo)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

55 El compuesto 35 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 34, partiendo de 5-bromo-6-(bromometil)benzo[d][1,3]dioxol

MS (ESI) m/z: 501 (M+H) $^+$.

60 RMN ^1H δ (ppm) (DMSO-d_6): 10,83 (1 H, s), 8,37 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,28 (1 H, s), 7,74 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,34 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,30 (1 H, s), 7,15 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,06 (1 H, dd, $J = 7,7, 1,1$ Hz), 6,98 (1 H, t, $J = 7,4$ Hz), 6,89 (1 H, s), 6,76 (1 H, s), 6,06 (2 H, s), 5,08 (2 H, s), 4,96 (1 H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,81-4,74 (1 H, m), 4,26 (1 H, s), 3,54-3,39 (2 H, m), 2,98 (2 H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,25 (6 H, t, $J = 6,4$ Hz).

**Ejemplo 36**

5

3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

(a). 3-hidroxi-8,9-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxilato de metilo

10 Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (88 mg) a una solución completamente desgasificada del compuesto intermedio 34a (500 mg) y acetato de potasio (368 mg) en dimetilacetamida (18 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos más y a continuación se precintó y se calentó a 130 °C durante 40 minutos mediante irradiación de microondas. El LC-MS indicó que la reacción estaba incompleta, por lo que se añadió una alícuota

15 antes de precintar y se calentó a 130 °C durante 40 minutos mediante irradiación de microondas. El LC-MS indicó una conversión mejorada del producto deseado, por tanto, se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua (3 x) y a continuación se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y se concentró a sequedad bajo vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gasolina y cantidades crecientes de acetato de etilo.

20

Rendimiento: 48 mg

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 10,90 (1 H, s), 8,06 (1 H, s), 7,13 (1 H, s), 6,63 (1 H, s), 6,55 (1 H, s), 5,11 (2 H, s), 3,99 (3 H, s), 3,98 (3 H, s), 3,89 (3 H, s).

25

(b). 8,9-dimetoxi-3-(trifluorometilsulfonyloxy)-6H-benzo[c]1cromeno-2-carboxilato de metilo

30 Se añadió anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (33 μl) a una solución a 0°C del compuesto intermedio 36a (47 mg) y trietilamina (42 μl) en DCM (1 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). La combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y se concentró a sequedad al vacío.

Rendimiento: 57 mg

35 RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,32 (1 H, s), 7,19 (1 H, s), 6,85 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 5,20 (2 H, s), 4,00-3,98 (6 H, m), 3,92 (3 H, s).

(c). 3-(2-fluorofenil)-8,9-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxilato de metilo

40 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (15 mg) a una solución desgasificada del compuesto intermedio 36b (56 mg), ácido 2-fluorofenilborónico (28 mg) y carbonato de potasio (31 mg) en una mezcla 10:1 de DME:agua (2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos más antes de precintar y calentar a 130 °C durante 1 hora mediante irradiación de microondas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). La combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y se concentró a sequedad al vacío. El

residuo bruto se purificó mediante cromatografía, eluyendo con gasolina que contenía cantidades crecientes de acetato de etilo.

Rendimiento: 38 mg

MS (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,28 (1 H, s), 7,37-7,28 (2 H, m), 7,25 (1 H, s), 7,21 (1 H, t, J = 7,5 Hz), 7,09 (1 H, t, J = 9,2 Hz), 6,92 (1 H, s), 6,66 (1 H, s), 5,17 (2 H, s), 4,00 (3 H, s), 3,93 (3 H, s), 3,70 (3 H, s).

(d). ácido 3-(2-fluorofenil)-8,9-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxílico

Se añadió hidróxido sódico (11,4 mg) en agua (0,2 ml) a una solución del compuesto intermedio 36c (38 mg) en etanol (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron bajo vacío. El residuo se volvió a disolver en agua y se lavó con dietil éter (2 x). La fase acuosa se acidificó a ~pH 3 con una solución acuosa de HCl 4 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y se concentró a sequedad al vacío.

Rendimiento: 35 mg

RMN ¹H δ (ppm) (CH₃OH-d₄): 7,05 (1 H, s), 6,10-6,00 (3 H, m), 5,92 (1 H, td, J = 7,5, 1,0 Hz), 5,80 (1 H, t, J = 4,7 Hz), 5,57 (2 H, d, J = 8,1 Hz),

(e). 3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (26 mg), a una solución del compuesto intermedio 36d (34 mg), diisopropiletilamina (47 µl), 1-hidroxibenzotriazol (18 mg) and D-triptofanol (21 mg) en DMF seco (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción bruta se filtró y después se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con agua y cantidades crecientes de acetonitrilo.

Rendimiento: 43 mg

MS (ESI) m/z: 553 (M+H)⁺.

RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 10,82 (1 H, s), 7,94-7,87 (2 H, m), 7,63 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,42 (1 H, s), 7,40-7,27 (3 H, m), 7,23-7,05 (4 H, m), 7,02-6,95 (2 H, m), 6,91 (1 H, s), 5,17 (2 H, s), 4,72 (1 H, t, J = 5,7 Hz), 4,07-4,00 (1 H, m), 3,93 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,49-3,42 (1 H, m), 3,36-3,28 (1 H, m), 2,94 (1 H, dd, J = 14,5, 6,1 Hz), 2,82 (1 H, dd, J = 14,4, 7,4 Hz).

Ejemplo 37

3-(2,3-difluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

El compuesto 37 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 36.

MS (ESI) m/z: 571 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

El compuesto 38 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 36.

MS (ESI) m/z: 553 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-dimetoxi-3-(3-metiltiofen-2-il)-6H-benzo[c]1cromeno-2-carboxamida

El compuesto 39 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 36.

MS (ESI) m/z: 555 (M+H)⁺.

Ejemplo 40(R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-dimetoxi-3-fenil-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

5 El compuesto 40 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 36.

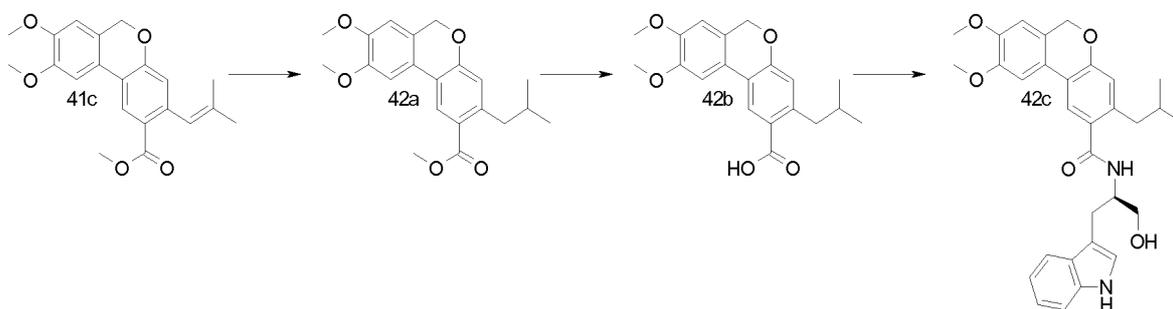
MS (ESI) m/z: 535 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

10 (R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-dimetoxi-3-(2-metilprop-1-enil)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

El compuesto 41 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 36.

15 MS (ESI) m/z: 513 (M+H)⁺

**Ejemplo 42**

20 (R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-3-isobutyl-8,9-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

(a). 3-isobutil-8,9-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxilato de metilo

25 Se añadió Pd al 10 %/C (40 mg) a una solución desgasificada del compuesto 41 c (42 mg) en metanol (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. Se añadieron Na₂SO₄ y acetato de etilo, y la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío.

Rendimiento: 40 mg

30

(b). ácido 3-isobutil-8,9-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxílico

Una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (0,75 ml) se añadió a una solución del compuesto intermedio 42a (40 mg) en etanol (4 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron bajo vacío. El residuo se volvió a disolver en agua y se lavó con dietil éter (2 x). La fase acuosa se acidificó a ~pH 3 con una solución acuosa de HCl 4 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y se concentró a sequedad al vacío.

35

Rendimiento: 33 mg

40

(c). (R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-3-isobutyl-8,9-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

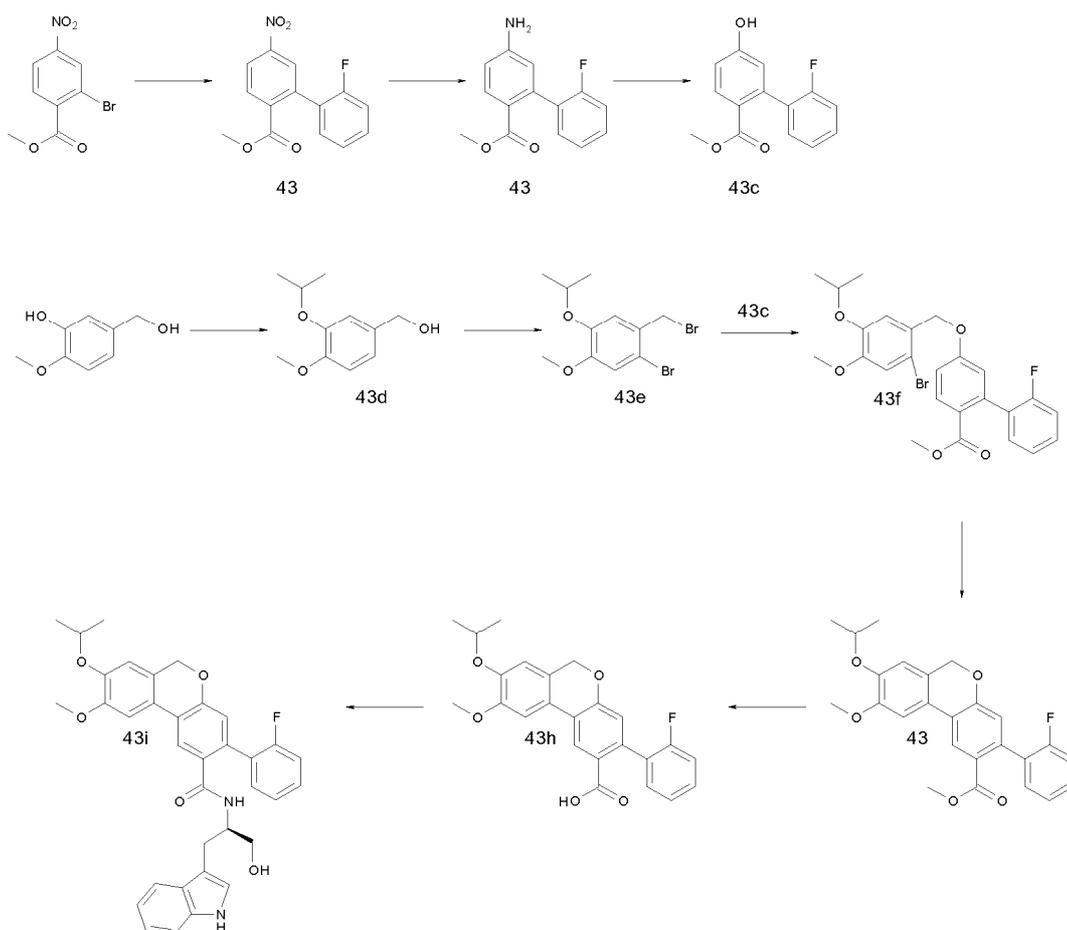
Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (28 mg), a una solución del compuesto intermedio 42b (33 mg), trietilamina (40 ul, 1-hidroxibenzotriazol (13 mg) and D-triptofanol (22 mg) en DMF seco (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió acetato de etilo y la solución se lavó con una solución acuosa de HCl 0,5 M. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La combinación de extractos orgánicos se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera antes de secarla haciéndola pasar por una placa fritada hidrófoba. Los disolventes se evaporaron bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM y cantidades crecientes de metanol.

45

50

Rendimiento: 43 mg

MS (ESI) m/z: 515 (M+H)⁺.



Ejemplo 43

5 3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8-isopropoxi-9-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

(a). 2'-fluoro-5-nitrobifenil-2-carboxilato de metilo

10 Una solución de 2-bromo-4-nitrobenzoato de metilo (5,20 g), ácido 2-fluorofenilborónico (3,92 g) y carbonato de potasio (4,98 g) en una mezcla 10:1 de DME:agua (120 ml) se desgasificó haciendo burbujear suavemente una corriente de nitrógeno durante 30 minutos. A continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,32 g) y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos más antes de precintarse bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 14 horas. Los disolventes se evaporaron bajo vacío. El residuo obtenido se volvió a disolver en DCM y se lavó con agua (2 x). La fase orgánica se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y a continuación se concentró a sequedad bajo vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gasolina que contenía cantidades crecientes de acetato de etilo.

20 Rendimiento: 4,85 g

RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 8,41 (1 H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 8,23 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 8,16 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,57-7,50 (2 H, m), 7,41-7,31 (2 H, m), 3,72 (3 H, s).

(b). 5-amino-2'-fluorobifenil-2-carboxilato de metilo

25 Polvo de hierro (5,72 g) en ácido acético glacial (70 ml) se hizo agitar mediante un agitador vertical a 85°C durante 45 minutos. A continuación se añadió una solución del compuesto intermedio 43a (5,64 g) en ácido acético glacial (70 ml) en porciones durante 10 minutos, y la mezcla se calentó durante 2 horas más a 85°C. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite (con ácido acético caliente) que se lavó con más ácido acético caliente seguido de acetato de etilo. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se basificó a 0°C con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y la combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada antes de concentrar a sequedad al vacío.

Rendimiento: 5,0 g

RMN ^1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 7,72 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,41-7,35 (1 H, m), 7,24 (2 H, td, J = 3,6, 1,6 Hz), 7,18 (1 H, dd, J = 10,4, 8,2 Hz), 6,63 (1 H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 6,45 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 6,02 (2 H, s), 3,54 (3 H, s).

5

(c). 2'-fluoro-5-hidroxibifenil-2-carboxilato de metilo

Una mezcla del compuesto intermedio 43b (5,0 g) en una solución acuosa de ácido sulfúrico al 5 % (100 ml) se enfrió en un baño de hielo. A continuación se añadió una solución de nitrito de sodio (1,54 g) en agua (16 ml) gota a gota, y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se calentó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y a continuación se concentró hasta sequedad bajo vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gasolina que contenía cantidades crecientes de acetato de etilo.

15 Rendimiento: 3,64 g

RMN ^1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 10,45 (1 H, s), 7,84 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,45-7,38 (1 H, m), 7,37-7,20 (3 H, m), 6,92 (1 H, dd, J = 8,6, 2,5 Hz), 6,72 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 3,59 (3 H, s).

20 (d). (3-isopropoxi-4-metoxifenil)metanol

Se añadió carbonato de potasio (13,5 g) a una solución del alcohol 3-hidroxi-4-metoxibencílico (10,0 g) y 2-bromopropano (9,15 ml) en DMF seco (100 ml) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 72 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo obtenido se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x) y la combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada. Los disolventes se evaporaron bajo vacío.

Rendimiento: 12,22 g

30 RMN ^1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 6,96-6,88 (2 H, m), 6,89-6,83 (1 H, m), 5,08-5,01 (1 H, m), 4,57-4,47 (1 H, m), 4,43 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 3,75 (3 H, s), 1,28 (6 H, d, J = 6,05 Hz).

(e). 1-bromo-2-(bromometil)-4-isopropoxi-5-metoxibenceno

35 Se añadió bromo (4,78 ml) gota a gota durante 30 minutos a una solución del compuesto intermedio 43d (12,2 g) en ácido acético (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó a continuación durante 16 horas más. El disolvente se retiró al vacío. El residuo de bromo condensado se destruyó con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20 %. El residuo bruto se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y a continuación se extrajo con DCM (3 x). La combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y después se concentró a sequedad al vacío.

Rendimiento: 20,5 g

45 RMN ^1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 7,29 (1 H, s), 7,20 (1 H, s), 4,72 (2 H, s), 4,61-4,53 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 1,28 (6 H, d, J = 6,1 Hz).

(f). 5-(2-bromo-5-isopropoxi-4-metoxibenciloxi)-2'-fluorobifenil-2-carboxilato de metilo

50 Se añadió carbonato de potasio (6,10 g) a una solución del compuesto intermedio 43c (3,62 g) y el compuesto intermedio 43e (5,71 g) en acetona seca (250 ml) y a continuación la mezcla se añadió a temperatura de reflujo durante 4 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo obtenido se volvió a disolver en DCM y se lavó con agua (3 x). La fase orgánica se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y se concentró a sequedad bajo vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, con gasolina que contenía cantidades crecientes de acetato de etilo.

55 Rendimiento: 6,0 g.

60 RMN ^1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 7,94 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,47-7,41 (1 H, m), 7,40 (1 H, td, J = 3,9, 1,9 Hz), 7,34-7,18 (5 H, m), 7,03 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 5,18 (2 H, s), 4,58-4,51 (1 H, m), 3,82 (3 H, s), 3,62 (3 H, s), 1,25 (6 H, d, J = 6,0 Hz).

(g). 3-(2-fluorofenil)-8-isopropoxi-9-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxilato de metilo

65 Dos soluciones independientes del compuesto intermedio 43f (2,77 g) y acetato de potasio (1,62 g) en dimetilacetamida (100 ml) se desgasificaron haciendo burbujear a su través suavemente nitrógeno gaseoso durante 30 minutos. Se añadió a cada reacción diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (193 mg), desgasificando con nitrógeno gaseoso durante 15 minutos más. Las mezclas de reacción se precintaron y se calentaron a 100 °C durante 40 horas.

Las mezclas de reacción se combinaron y el disolvente se eliminó a vacío. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). La combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y después se concentró a sequedad al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gasolina que contenía cantidades crecientes de dietil éter.

5

Rendimiento: 2,83 g.

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,28 (1 H, s), 7,38-7,27 (2 H, m), 7,27 (1 H, s), 7,20 (1 H, td, J = 7,4, 1,2 Hz), 7,09 (1 H, t, J = 9,2 Hz), 6,92 (1 H, s), 6,69 (1 H, s), 5,15 (2 H, s), 4,61-4,52 (1 H, m), 3,97 (3 H, s), 3,70 (3 H, s), 1,41 (6 H, d, J = 6,1 Hz).

10

(h). ácido 3-(2-fluorofenil)-8-isopropoxi-9-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxílico

Se añadió hidróxido sódico (26 mg) en agua (0,2 ml) a una solución del compuesto intermedio 43g (93 mg) en etanol (2 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 3 horas. El análisis mediante HPLC indicó la ausencia de materiales de partida, por lo que los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo bruto se volvió a disolver en agua, se lavó con dietil éter. La fase acuosa se acidificó a pH 3 con una solución acuosa de HCl 2 M y a continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x). La combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y se concentró a sequedad al vacío.

15

Rendimiento: 85 mg.

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 11,00 (1 H, s), 8,37 (1 H, s), 7,38-7,28 (2 H, m), 7,26-7,25 (1 H, m), 7,19 (1 H, t, J = 7,5 Hz), 7,07 (1 H, t, J = 9,0 Hz), 6,90 (1 H, s), 6,68 (1 H, s), 5,15 (2 H, s), 4,63-4,51 (1 H, m), 3,97 (3 H, s), 1,40 (6 H, d, J = 6,1 Hz).

20

(i). 3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8-isopropoxi-9-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

Una solución del compuesto intermedio 43h (82 mg), diisopropiletilamina (105 µl), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (58 mg), 1-hidroxibenzotriazol (41 mg) y D-triptofanol (46 mg) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2x) antes de que la combinación de extractos orgánicos se hiciera pasar a través de una placa fritada hidrófoba. Los disolventes se eliminaron al vacío, y el residuo bruto se purificó a continuación mediante HPLC preparativa, eluyendo con agua y cantidades crecientes de acetonitrilo.

30

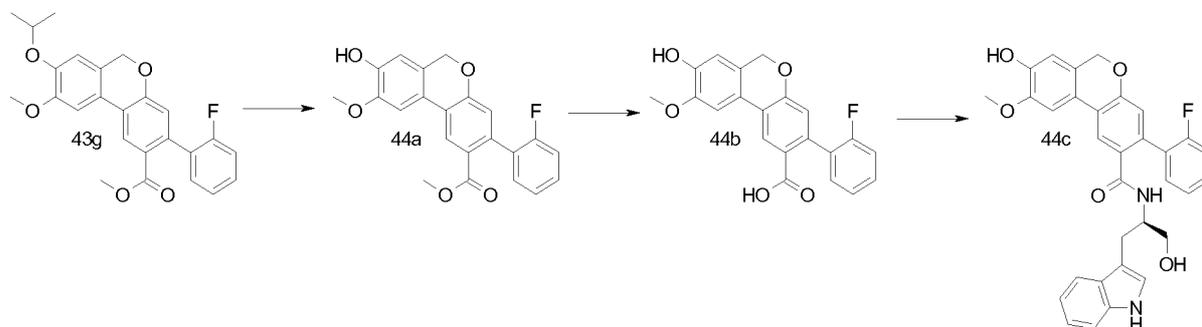
Rendimiento: 70 mg

MS (ESI) m/z: 581 (M+H)⁺.

35

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,04 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,57 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,35 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,32-7,27 (2 H, m), 7,24 (1 H, s), 7,20-7,13 (2 H, m), 7,11 (1 H, t, J = 3,8 Hz), 7,05 (1 H, t, J = 9,0 Hz), 6,92-6,89 (2 H, m), 6,68 (1 H, s), 5,67 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 5,12 (2 H, s), 4,60-4,53 (1 H, m), 4,31-4,24 (1 H, m), 3,93 (3 H, s), 3,51-3,44 (2 H, m), 2,76 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 2,30 (1 H, t, J = 5,7 Hz), 1,40 (6 H, d, J = 6,1 Hz).

40



Ejemplo 44

50

3-(2-fluorofenil)-8-hidroxi-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-9-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

(a). 3-(2-fluorofenil)-8-hidroxi-9-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxilato de metilo

55

Una solución del compuesto intermedio 43g (2,0 g) en DCM (60 ml) se añadió lentamente a una solución agitada a 0 °C de cloruro de aluminio anhidro (692 mg) en DCM (40 ml) y se agitó durante 1 hora. El análisis de LC-MS indicó que la reacción estaba incompleta, por tanto, se añadió una alícuota adicional de cloruro de aluminio anhidro (692 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h más a 0 °C. El análisis mediante LC-MS indicó que la reacción estaba completa, por lo que la mezcla se inactivó mediante la adición lenta de hielo/agua con agitación intensa. La fase orgánica se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y se concentró a sequedad bajo vacío.

Rendimiento: 1,79 g

10 RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,26 (1 H, s), 7,34-7,28 (2 H, m), 7,25 (1 H, s), 7,20 (1 H, t, J = 7,4 Hz), 7,09 (1 H, t, J = 9,2 Hz), 6,92 (1 H, s), 6,73 (1 H, s), 5,76 (1 H, s), 5,13 (2 H, s), 4,02 (3 H, s), 3,69 (3 H, s).

(b). ácido 3-(2-fluorofenil)-8-hidroxi-9-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxílico

15 Se añadió hidróxido sódico (46 mg) en agua (0,2 ml) a una solución del compuesto intermedio 44a (145 mg) en etanol (2 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron bajo vacío. El residuo obtenido se volvió a disolver en agua y se lavó con dietil éter (5 ml). La fase acuosa se acidificó a ~pH 3 con una solución acuosa de HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y después se concentró a sequedad al vacío.

20 Rendimiento: 135 mg

MS (ESI) m/z: 567 (M+H)⁺.

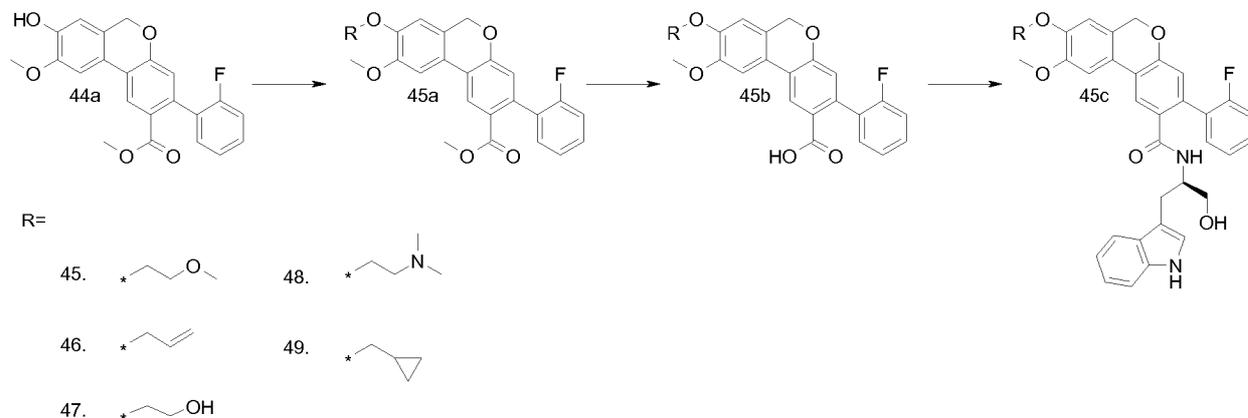
25 (c). 3-(2-fluorofenil)-8-hidroxi-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-9-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

30 Una solución del compuesto intermedio 44b (132 mg), diisopropiltilamina (188 μl), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (104 mg), 1-hidroxibenzotriazol (73 mg) y D-triptofanol (82 mg) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). La combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y después se concentró a sequedad al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con agua y cantidades crecientes de acetonitrilo

35 Rendimiento: 52 mg

MS (ESI) m/z: 539 (M+H)⁺.

40 RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 10,82 (1 H, s), 9,46 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,86 (1 H, s), 7,63 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,41-7,27 (4 H, m), 7,22-7,05 (4 H, m), 6,99 (1 H, t, J = 7,5 Hz), 6,88 (1 H, s), 6,76 (1 H, s), 5,08 (2 H, s), 4,72 (1 H, t, J = 5,72 Hz), 4,07-4,00 (1 H, m), 3,94 (3 H, s), 3,50-3,43 (1 H, m), 3,35 (1 H, m), 2,93 (2 H, ddd, J = 8,6, 6,1/4,9 Hz).



Ejemplo 45

50 3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-9-metoxi-8-(2-metoxietoxi)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

(a). 3-(2-fluorofenil)-9-metoxi-8-(2-metoxietoxi)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxilato de metilo

Se añadió 2-bromoetil metil éter (37 µl) a una solución del compuesto intermedio 44a (100 mg) y carbonato de potasio (72 mg) en DMF (2 ml) y a continuación la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). La combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y después se concentró a sequedad al vacío.

5

Rendimiento: 114 mg

MS (ESI) m/z: 439 (M+H)⁺.

10 (b). ácido 3-(2-fluorofenil)-9-metoxi-8-(2-metoxietoxi)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxílico

Se añadió hidróxido sódico (31,2 mg) en agua (0,2 ml) a una solución del compuesto intermedio 45a (114 mg) en etanol (1,8 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron bajo vacío. El residuo obtenido se volvió a disolver en agua y se lavó con dietil éter (2 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 3 con una solución acuosa de HCl 2 M y a continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x). La combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y después se concentró a sequedad al vacío.

15

Rendimiento: 110 mg

20 MS (ESI) m/z: 425 (M+H)⁺.

(c). 3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-9-metoxi-8-(2-metoxietoxi)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

25 Una solución del compuesto intermedio 45b (110 mg), diisopropiletilamina (136 µl), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (75 mg), 1-hidroxibenzotriazol (53 mg) y D-triptofanol (59 mg) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). La combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y después se concentró a sequedad al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con agua y cantidades crecientes de acetonitrilo

30

Rendimiento: 69 mg

MS (ESI) m/z: 597 (M+H)⁺.

35

RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 10,82 (1 H, s), 7,92 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,90 (1 H, s), 7,63 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,43 (1 H, s), 7,40-7,33 (2 H, m), 7,30 (1 H, td, J = 7,7, 1,8 Hz), 7,21-7,04 (4 H, m), 7,03-6,94 (2 H, m), 6,91 (1 H, s), 5,16 (2 H, d, J = 2,4 Hz), 4,73 (1 H, t, J = 5,8 Hz), 4,17 (2 H, t, J = 4,5 Hz), 4,08-4,00 (1 H, m), 3,94 (3 H, s), 3,73 (2 H, dd, J = 5,6, 3,6 Hz), 3,48-3,42 (1 H, m), 3,42-3,35 (4 H, m), 2,94 (1 H, dd, J = 14,5, 6,2 Hz), 2,82 (1 H, dd, J = 14,5, 7,5 Hz).

40

Ejemplo 46

8-(aliloxi)-3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-9-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

45 El compuesto 46 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 45.

MS (ESI) m/z: 593 (M+H)⁺.

RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 10,82 (1 H, s), 7,94-7,87 (2 H, m), 7,63 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,44 (1 H, s), 7,40-7,31 (2 H, m), 7,30 (1 H, td, J = 7,7, 1,8 Hz), 7,23-7,04 (4 H, m), 7,03-6,95 (2 H, m), 6,91 (1 H, s), 6,17-6,07 (1 H, m), 5,47 (1 H, dd, J = 17,3, 1,9 Hz), 5,33 (1 H, dd, J = 10,5, 1,7 Hz), 5,15 (2 H, d, J = 2,3 Hz), 4,73 (1 H, t, J = 5,8 Hz), 4,64 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,08-4,00 (1 H, m), 3,94 (3 H, s), 3,49-3,40 (1 H, m), 3,37-3,30 (1 H, m), 2,94 (1 H, dd, J = 14,5, 6,2 Hz), 2,82 (1 H, dd, J = 14,5, 7,5 Hz).

50

55 Ejemplo 47

3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8-(2-hidroxietoxi)-9-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

60 El compuesto 47 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 45.

MS (ESI) m/z: 583 (M+H)⁺.

RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 10,81 (1 H, s), 7,92 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,87 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,40 (1 H, s), 7,37-7,28 (2 H, m), 7,27 (1 H, td, J = 7,7, 1,8 Hz), 7,18-7,01 (4 H, m), 6,99-6,93 (2 H, m), 6,88 (1 H, s), 5,13 (2 H, d, J = 2,8 Hz), 4,92 (1 H, t, J = 5,4 Hz), 4,72 (1 H, t, J = 5,8 Hz), 4,07-3,99 (3 H, m), 3,91 (3 H, s), 3,76 (2 H, c, J = 5,1 Hz),

65

3,50-3,32 (2 H, m), 2,92 (1 H, dd, J = 14,5, 6,1 Hz), 2,79 (1 H, dd, J = 14,5, 7,6 Hz).

Ejemplo 48

5 8-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-9-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

El compuesto 48 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 45.

10 MS (ESI) m/z: 610 (M+H)⁺.

15 RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 10,81 (1 H, s), 7,92 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,86 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,39 (1 H, s), 7,36-7,29 (2 H, m), 7,27 (1 H, td, J = 7,7, 1,8 Hz), 7,20-6,99 (4 H, m), 7,00 (1 H, s), 6,96 (1 H, t, J = 7,5 Hz), 6,88 (1 H, s), 5,13 (2 H, d, J = 2,8 Hz), 4,72 (1 H, t, J = 5,7 Hz), 4,09 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 4,05-3,97 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,49-3,42 (1 H, m), 3,38-3,32 (1 H, m), 2,91 (1 H, dd, J = 14,5, 6,2 Hz), 2,79 (1 H, dd, J = 14,5, 7,6 Hz), 2,67 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 2,24 (6 H, s).

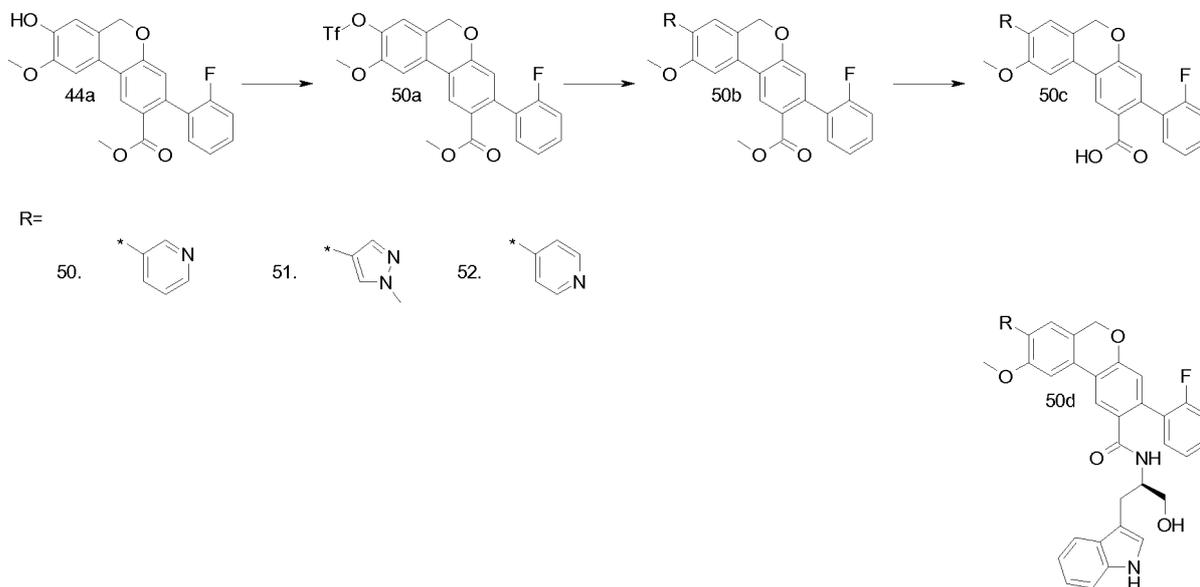
Ejemplo 49

20 8-(ciclopropilmetoxi)-3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-9-metoxi-6H-benzo[c]1cromeno-2-carboxamida

El compuesto 49 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 45.

25 MS (ESI) m/z: 593 (M+H)⁺.

30 RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 10,82 (1 H, s), 7,92 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,89 (1 H, s), 7,63 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,42 (1 H, s), 7,40-7,33 (2 H, m), 7,30 (1 H, td, J = 7,7, 1,8 Hz), 7,23-7,05 (4 H, m), 7,01-6,95 (2 H, m), 6,90 (1 H, s), 5,14 (2 H, d, J = 2,5 Hz), 4,73 (1 H, t, J = 5,8 Hz), 4,07-4,00 (1 H, m), 3,94 (3 H, s), 3,89 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 3,49-3,41 (1 H, m), 3,38-3,30 (1 H, m), 2,94 (1 H, dd, J = 14,5, 6,2 Hz), 2,82 (1 H, dd, J = 14,5, 7,5 Hz), 1,34-1,25 (1 H, m), 0,63 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 0,37 (2 H, d, J = 5,0 Hz).



35

Ejemplo 50

40 3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-9-metoxi-8-(piridin-3-il)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

40

(a). 3-(2-fluorofenil)-9-metoxi-8-(trifluorometilsulfonilo)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxilato de metilo

45

Se añadió anhídrido triflico (575 μl) a una solución a 0 °C del compuesto intermedio 44a (1,0 g) y trietilamina (733 μl) en DCM (30 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 minutos antes de inactivarse con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml). El producto se extrajo en DCM (x 3) y la combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y después se concentró a sequedad al vacío. El residuo bruto se purificó

mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gasolina que contenía cantidades crecientes de dietil éter.

Rendimiento: 1,23 g

5 RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,34 (1 H, s), 7,39 (1 H, s), 7,38-7,32 (1 H, m), 7,30 (1 H, dd, J = 7,5, 1,9 Hz), 7,23 (1 H, td, J = 3,7, 1,2 Hz), 7,10 (1 H, ddd, J = 10,2, 8,2, 1,16 Hz), 7,06 (1 H, s), 6,97 (1 H, s), 5,15 (2 H, s), 4,04 (3 H, s), 3,74-3,66 (3 H, m).

10 (b). 3-(2-fluorofenil)-9-metoxi-8-(piridin-3-il)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxilato de metilo

10 Una solución del compuesto intermedio 50a (103 mg), ácido 3-piridinaborónico (39 mg) y carbonato de potasio (50 mg) en una mezcla 10:1 de DME:agua (2 ml) se desgasificó haciendo burbujear suavemente una corriente de nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (23 mg) y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos más antes de precintarse y calentarse a 90 °C durante 16 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). La combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada y los disolventes se eliminaron bajo vacío.

Rendimiento: 88 mg

20 MS (ESI) m/z: 442 (M+H)⁺.

(c). ácido 3-(2-fluorofenil)-9-metoxi-8-(piridin-3-il)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxílico

25 Se añadió hidróxido sódico (24 mg) en agua (0,2 ml) a una solución del compuesto intermedio 50b (88 mg) en etanol (1,8 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron bajo vacío. El residuo bruto obtenido se volvió a disolver en agua y se lavó con dietil éter. La fase acuosa se acidificó a pH 5 con una solución acuosa de HCl 2 M y a continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x). La combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada y los disolventes se eliminaron bajo vacío.

30 Rendimiento: 85 mg

10cm_ESCI_Formic_MeCN; Tr: 3,22 min; M+1: 428; 87,5 %

35 (d). 3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-9-metoxi-8-(piridin-3-il)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

40 Una solución del compuesto intermedio 50c (111 mg), diisopropiletilamina (136 µl), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (75 mg), 1-hidroxi-benzotriazol (53 mg) y D-triptofanol (59 mg) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). La combinación de extractos orgánicos se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba y después se concentró a sequedad al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con agua y cantidades crecientes de acetonitrilo.

Rendimiento: 11 mg

45 MS (ESI) m/z: 600 (M+H)⁺.

50 RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,82 (1 H, s), 8,60 (1 H, d, J = 4,8 Hz), 8,22 (1 H, s), 8,04 (1 H, s), 7,94 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,60 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,42-7,30 (5 H, m), 7,26-7,05 (5 H, m), 6,98 (1 H, s), 6,94 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 5,73 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 5,22 (2 H, s), 4,35-4,28 (1 H, m), 3,94 (3 H, s), 3,51 (2 H, s), 2,79 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 2,28 (1 H, s).

Ejemplo 51

55 3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-9-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

El compuesto 51 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 50.

60 MS (ESI) m/z: 603 (M+H)⁺.

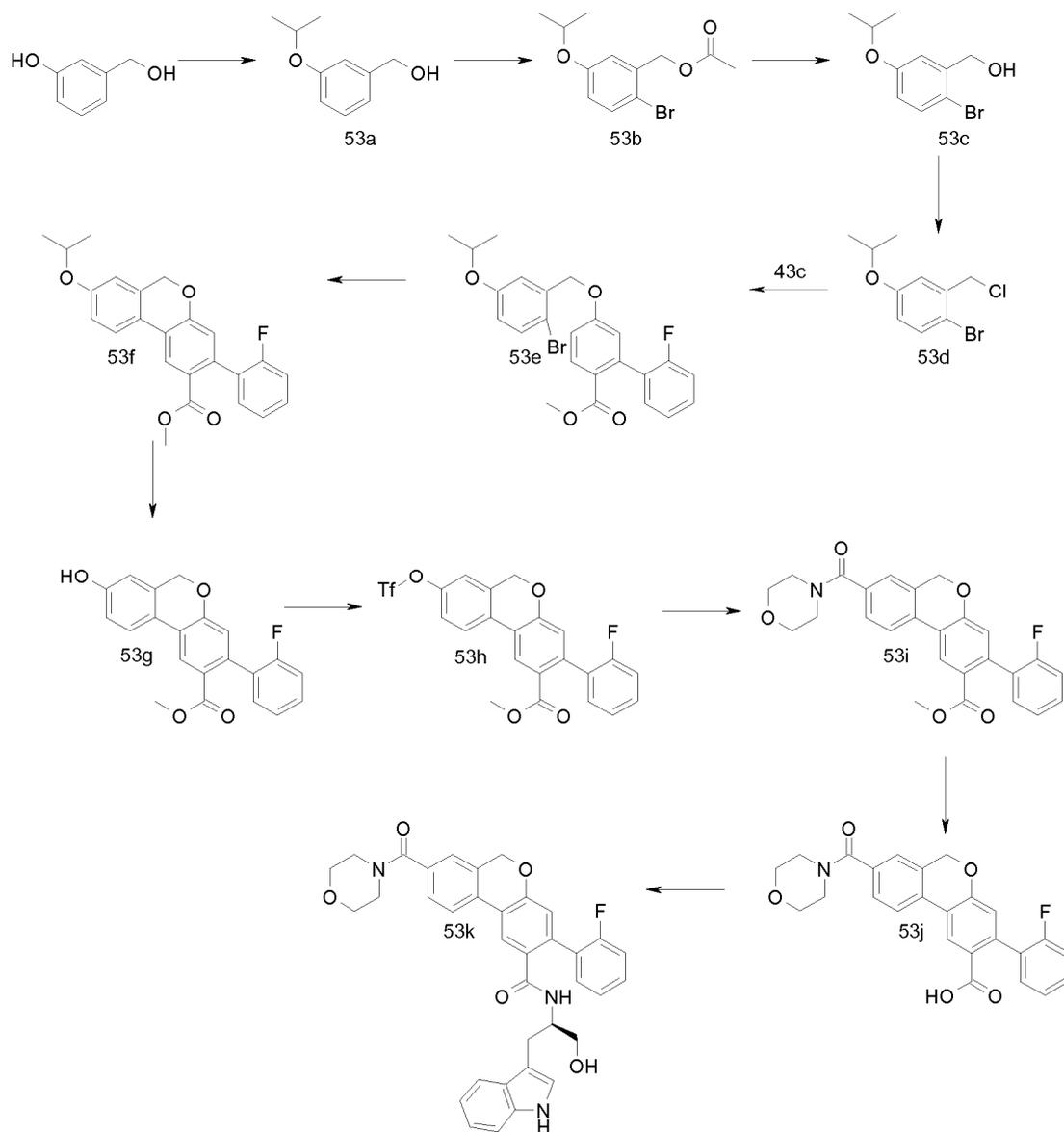
60 RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 10,82 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 8,00-7,96 (3 H, m), 7,64-7,57 (2 H, m), 7,48 (1 H, s), 7,38-7,26 (3 H, m), 7,20-7,15 (2 H, m), 7,12 (1 H, t, J = 7,5 Hz), 7,05 (1 H, t, J = 3,9 Hz), 6,97 (1 H, t, J = 3,7 Hz), 6,92 (1 H, s), 5,18 (2 H, d, J = 3,4 Hz), 4,73 (1 H, t, J = 5,7 Hz), 4,08-3,95 (4 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,48-3,41 (1 H, m), 3,39-3,33 (1 H, m), 2,92 (1 H, dd, J = 14,5, 6,2 Hz), 2,80 (1 H, dd, J = 14,4, 7,6 Hz).

65

Ejemplo 52

3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-9-metoxi-8-(piridin-4-il)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

- 5 El compuesto 52 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 50.
- MS (ESI) m/z: 600 (M+H)⁺.
- 10 RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 10,83 (1 H, s), 8,66 (2 H, d, J = 4,6 Hz), 8,08 (1 H, s), 7,97 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,65-7,60 (4 H, m), 7,46 (1 H, s), 7,42-7,32 (3 H, m), 7,24-7,13 (3 H, m), 7,08 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 7,03-6,95 (2 H, m), 5,25 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 4,74 (1 H, t, J = 5,7 Hz), 4,10-4,02 (1 H, m), 4,00 (3 H, s), 3,48-3,42 (1 H, m), 3,38-3,32 (1 H, m), 2,94 (1 H, dd, J = 14,5, 6,3 Hz), 2,83 (1 H, dd, J = 14,5, 7,5 Hz).



15

Ejemplo 53

3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8-(morfolina-4-carbonilo)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

20

(a). (3-isopropoxifenil)metanol

A una mezcla de 3-(hidroximetil)fenol (10 g) y carbonato de potasio (27,2 g) en DMF (100 ml) se añadió 2-bromo-propano (14,8 g), la reacción se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gasolina:acetato de etilo = 5:1.

5 Rendimiento: 5 g

RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 7,161 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,803 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,720 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,109 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 4,515-4,575 (m, 1H), 4,413 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 1,217 (d, 6H, J = 6,0 Hz).

10 (b). acetato de 2-bromo-5-isopropoxibencilo

A una solución del compuesto 53a (5 g) en ácido acético (50 ml) se añadió bromo (6,4 g) en ácido acético (10 ml) gota a gota a 10°C, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se ajustó a pH=8 con una solución acuosa de NaHCO₃, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gasolina:acetato de etilo = 10:1.

15 Rendimiento: 6 g

Rendimiento: 6 g

20 RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 7,357 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,872 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 6,652 (dd, 1H, J = 3,2 Hz, J = 8,8 Hz), 5,063 (s, 2H), 4,415-4,476 (m, 1H), 2,072 (s, 3H), 1,256 (d, 6H, J = 6,0 Hz).

(c). metil (2-bromo-5-isopropoxifenil)metanol

25 A una solución del compuesto 53b (6 g) en THF (30 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (30 ml), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío.

30 Rendimiento: 4,8 g

RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 7,373 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,030 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 6,724 (dd, 1H, J = 2,8 Hz, J = 8,8 Hz), 5,400 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 4,519-4,579 (m, 1H), 4,410 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 1,222 (d, 6H, J = 5,6 Hz).

35 (d). 1-bromo-2-(clorometil)-4-isopropoxibenceno

A una solución del compuesto (53c) (4,8 g), en DMF (40 ml) se añadió cloruro de tionilo (5 ml) gota a gota a 0°C, la mezcla se calentó a 50°C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y la solución se vertió en hielo/agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío.

40 Rendimiento: 5 g RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 7,409 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,961 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 6,693 (dd, 1H, J = 3,2 Hz, J = 8,8 Hz), 4,468-4,524 (m, 3H), 1,313 (d, 6H, J = 6,0 Hz).

45 (e). 5-(2-bromo-5-isopropoxibenciloxi)-2'-fluorobifenil-2-carboxilato de metilo

A una solución del compuesto 43c (2,5 g) en DMF (30 ml) se añadió NaH (0,8 g) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, la reacción se agitó durante 30 minutos, se añadió el compuesto 53d (3 g), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gasolina:acetato de etilo = 5:1.

50 Rendimiento: 2,5 g

Rendimiento: 2,5 g

55 RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 7,881 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,501 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,314-7,415 (m, 2H), 7,131-7,253 (m, 4H), 6,986 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,861 (dd, 1H, J = 3,2 Hz, J = 8,8 Hz), 5,147 (s, 2H), 4,545-4,605 (m, 1H), 3,555 (s, 3H), 1,201 (d, 6H, J = 6,0 Hz).

60 (f). 3-(2-fluorofenil)-8-isopropoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxilato de metilo

En atmósfera de nitrógeno, a una mezcla del compuesto 53e (2,5 g), ácido trifluorofosfina fluoroborónico (0,2 g) y carbonato de potasio (1,38 g.) en dimetilacetamida carbonato de potasio (50 ml) se añadió acetato de paladio(II) (0,2 g), la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gasolina:acetato de etilo 5:1.

65 Rendimiento: 2,5 g

Rendimiento: 1,5 g

RMN ^1H δ (ppm) ($\text{CHCl}_3\text{-d}$): 8,311 (s, 1 H), 7,705 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 7,272-7,351 (m, 2H), 7,164-7,204 (m, 1H), 6,896-6,927 (m, 2H), 6,661 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 5,152 (s, 2H), 4,553-4,614 (m, 1 H), 3,691 (s, 3H), 1,353 (d, 6H, $J = 6,0$ Hz).

(g). 3-(2-fluorofenil)-8-hidroxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxilato de metilo

A una solución del compuesto (53f) (1,4 g), en DCM (50 ml) se añadió cloruro de aluminio (1,4 g) bajo atmósfera de nitrógeno, la reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó con agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío.

Rendimiento: 1 g

MS (ESI) m/z: 351 (M+H) $^+$.

(h). 3-(2-fluorofenil)-8-(trifluorometilsulfonilo)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxilato de metilo

A una solución del compuesto 53g (1 g) y trietilamina (1,5 g) en DCM (30 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (2,82 g) gota a gota a 0°C , la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con gasolina:acetato de etilo = 5:1.

Rendimiento: 0,4 g

RMN ^1H δ (ppm) ($\text{CHCl}_3\text{-d}$): 8,372 (s, 1 H), 7,860 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz), 7,270-7,358 (m, 3H), 7,180-7,220 (m, 1 H), 7,064-7,114 (m, 2H), 6,959 (s, 1 H), 5,211 (s, 2H), 3,699 (s, 3H).

(i). 3-(2-fluorofenil)-8-(morfolina-4-carbonilo)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxilato

A una solución del compuesto (53h) (100 mg, morfolina (43 mg), trietilamina (50 mg) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (16 mg) en DMF (3 ml) se añadió acetato de paladio(II) (8 mg). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con monóxido de carbono varias veces, la mezcla se agitó bajo atmósfera de monóxido de carbono gaseoso a 80°C durante 2 horas y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con acetato de etilo.

Rendimiento: 60 mg

MS (ESI) m/z: 448 (M+H) $^+$.

(j). ácido 3-(2-fluorofenil)-8-(morfolina-4-carbonilo)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxílico

A una solución del compuesto 53i (60 mg) en metanol (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (1 ml), la mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y el pH se ajustó a pH 7 con una solución acuosa de HCl 2 N. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (5x). La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío.

Rendimiento 40 mg

MS (ESI) m/z: 434 (M+H) $^+$.

(k). 3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8-(morfolina-4-carbonilo)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

A una solución del compuesto (53j) (40 mg, D-triptofanol (20 mg) y trietilamina (30 mg) en DMF (2 ml) se añadió HATU (38 mg), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

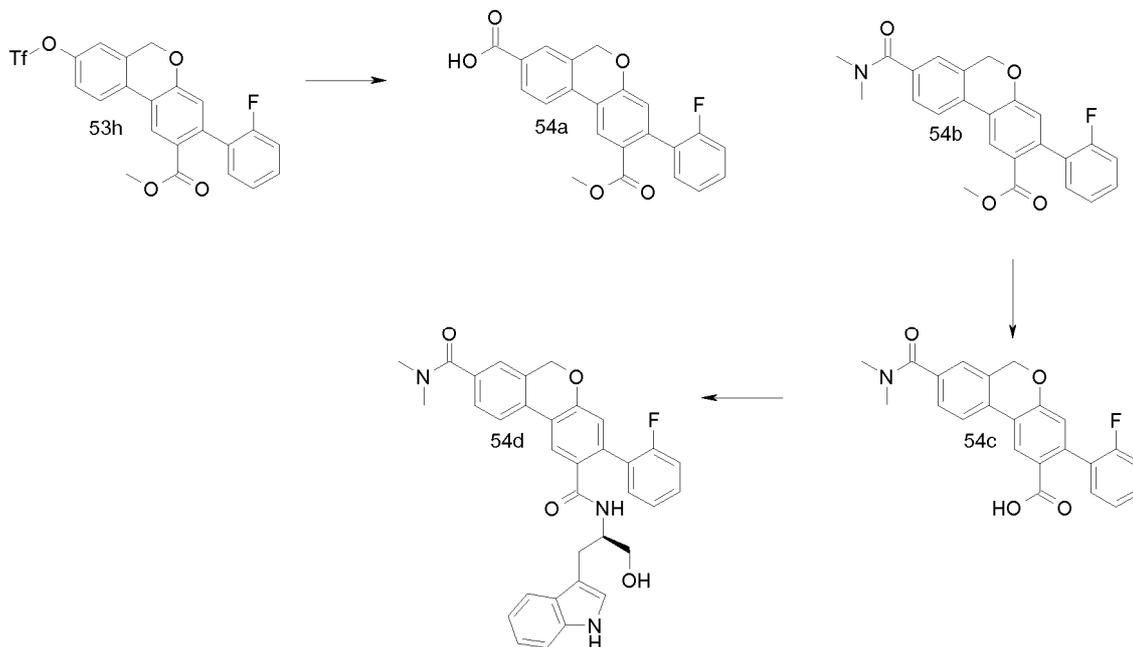
El producto bruto se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con agua y cantidades crecientes de acetonitrilo.

Rendimiento: 10 mg

MS (ESI) m/z: 606 (M+H) $^+$.

RMN ^1H δ (ppm) ($\text{CHCl}_3\text{-d}$): 7,980 (s, 1 H), 7,902 (s, 1 H), 7,575 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,524 (d, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 7,302-7,358 (m, 2H), 7,238 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 6,970-7,151 (m, 5H), 6,878 (s, 2H), 5,695 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 5,116 (s,

2H) 4,195-4,241 (m, 1H), 3,468-3,706 (m, 11H), 2,757 (d, 2H, J = 5,6 Hz).



5 Ejemplo 54

3-(2-fluorofenil)-N2-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-N8,N8-dimetil-6H-benzo[c]cromeno-2,8-dicarboxamida

(a). ácido 3-(2-fluorofenil)-2-(metoxicarbonilo)-6H-benzo[c]cromeno-8-carboxílico

10 A una solución del compuesto (53h) (50 mg, trietilamina (30 mg) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (16 mg) en DMF (2 ml) y agua (1 ml) se añadió acetato de paladio(II) (8 mg), la suspensión se desgasificó al vacío, y se purgó con monóxido de carbono varias veces, la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de monóxido de carbono a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo (3x).
15 La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío.

Rendimiento: 50 mg

MS (ESI) m/z: 379 (M+H)⁺.

20 (b). 8-(dimetilcarbamoil)-3-(2-fluorofenil)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxilato de metilo

A una solución del compuesto 54a (50 mg), clorhidrato de dimetilamina (16 mg) y trietilamina (30 mg) en DMF (2 ml) se añadió HATU (57 mg), la reacción se calentó a 50°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío.

Rendimiento 40 mg

MS (ESI) m/z: 406 (M+H)⁺.

30 (c). ácido 8-(dimetilcarbamoil)-3-(2-fluorofenil)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxílico

A una solución del compuesto 54b (40 mg), en metanol (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (1 ml), la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua, se ajustó a pH 4 con una solución acuosa de HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío.

Rendimiento: 25 mg

40 MS (ESI) m/z: 392 (M+H)⁺.

3-(2-fluorofenil)-N2-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-N8,N8-dimetil-6H-benzo[c]cromeno-2,8-di-carboxamida

A una solución del compuesto (54c) (25 mg, D-triptofanol (20 mg) y trietilamina (30 mg) en DMF (2 ml) se añadió HATU (30 mg), la reacción se calentó a 50°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con agua y cantidades crecientes de acetonitrilo.

Rendimiento: 18 mg

MS (ESI) m/z: 564 (M+H)⁺.

RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,154 (s, 1H), 7,936 (s, 1H), 7,625 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,605 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,398-7,458 (m, 2H), 7,309-7,360 (m, 2H), 7,060-7,265 (m, 5H), 6,964-6,981 (m, 2H), 5,909 (d, 1 H, J = 6,8 Hz), 5,194 (s, 2H), 4,320-4,338 (m, 1 H), 3,578-3,589 (m, 2H), 3,180 (s, 3H), 3,085 (s, 3H), 2,855-2,883 (m, 2H).

Ejemplo 553-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-(1',3'-dioxolo)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

El compuesto 55 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 36, pero partiendo de 5-bromo-6-bromometil-1,3-benzodioxol.

MS (ESI) m/z: 537 (M+H)⁺.

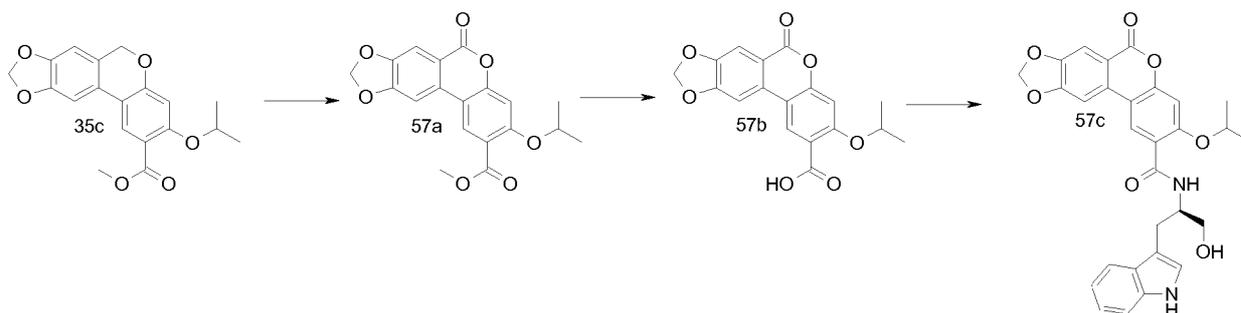
RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 10,81 (1 H, s), 7,99 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,77 (1 H, s), 7,63 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,42 (1 H, s), 7,36-7,32 (2 H, m), 7,24 (1 H, t, J = 1,8 Hz), 7,13-7,04 (4 H, m), 6,99-6,94 (2 H, m), 6,88 (1 H, s), 6,12 (2 H, s), 5,10 (2 H, s), 4,73 (1 H, t, J = 0,8 Hz), 4,08-3,99 (1 H, m), 3,45-3,43 (1 H, m), 3,34-3,32 (1 H, m), 2,98-2,75 (2 H, m).

Ejemplo 56N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-(1',3'-dioxolo)-3-(3-metilfufen-2-il)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

El compuesto 55 se preparó de una forma análoga a la descrita para el ejemplo 39, pero partiendo de 5-bromo-6-bromometil-1,3-benzodioxol.

MS (ESI) m/z: 539 (M+H)⁺.

RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 10,80 (1 H, s), 7,73-7,69 (2 H, m), 7,62 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,39-7,32 (3 H, m), 7,10 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,07 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 6,97 (1 H, t, J = 7,5 Hz), 6,94 (1 H, s), 6,87 (1 H, d, J = 5,1 Hz), 6,84 (1 H, s), 6,11 (2 H, s), 5,09 (2 H, s), 4,68 (1 H, t, J = 5,7 Hz), 4,04-4,01 (1 H, m), 3,42-3,38 (1 H, m), 3,33-3,32 (1 H, m), 2,90-2,76 (2 H, m), 2,03 (3 H, s).

**Ejemplo 57**N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-(1',3'-dioxolo)-3-(3-isopropoxi)-6-oxo-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida(a). 8,9-(1',3'-dioxolo)-3-isopropoxi-6-oxo-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxilato de metilo

A una solución del compuesto 35c en una mezcla de acetonitrilo y agua (9:1) (5,5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió tetrafluoroborato de 4-acetamido-2,2,6,6-tetrametil-1-oxopiperidinio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se inactivó con una solución acuosa de Na₂CO₃ al 10 % y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y la combinación de capas orgánicas se lavó con

salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con heptano y cantidades crecientes de acetato de etilo.

Rendimiento: 43,7 mg

5

MS (ESI) m/z: 357 (M+H)⁺.

(b). ácido 8,9-(1',3'-dioxolo)-3-isopropoxi-6-oxo-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxílico

10 El compuesto 57a (22 mg) se suspendió en etanol (4 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (0,309 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a 60 °C durante 5 horas. La temperatura de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con agua y acetato de etilo y se neutralizó con una solución acuosa de HCl 2 N. La mezcla de reacción se extrajo, y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se lavó con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida.

15

Rendimiento 22 mg

20 (c). N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-(1',3'-dioxolo)-3-(3-isopropoxi)-6-oxo-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida

20

25 El compuesto 57a (22 mg) se suspendió en DMF (p.a.) (2 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Dipea (0,022 ml), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (13 mg) e hidroxibenzotriazol (9,12 mg) se añadieron a lo anterior, y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió D-triptofanol (17 mg), y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 7 horas. La reacción se inactivó con agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y la combinación de capas orgánicas se lavó con agua (2x), salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con heptano y cantidades crecientes de acetato de etilo.

25

30

Rendimiento: 9,9 mg

MS (ESI) m/z: 515 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 58

(R)-2-isopropoxi-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida

40

El compuesto 58 se preparó de una forma análoga a la descrita para el compuesto 8.

Ejemplo 59

Actividad agonista de los compuestos en el receptor de FSH humano expresado en células CHO

45

La actividad agonista de los compuestos en el receptor de FSH humano se determinó en células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas de forma estable con el receptor de FSH humano y transfectadas simultáneamente con un elemento sensible a AMPc (CRE)/promotor que dirige la expresión de un gen indicador de la luciferasa de luciérnaga. La unión de los compuestos al receptor de FSH acoplado a la proteína Gs dará como resultado un aumento de AMPc, que a su vez inducirá una mayor transactivación del indicador luciferasa. Las células (7.500 células/pocillo de una placa de 384 pocillos) se incubaron en medio mínimo esencial modificado F12 de Dulbecco (Invitrogen), suplementado con 1 µg/ml de insulina bovina, 5 µg/ml de apotransferrina humana, 100 U/ml de penicilina G y 100 µg/ml de estreptomycin con los compuestos de ensayo (concentración entre 0,316 nM y 10,0 µM) por duplicado junto con recFSH 49 pM (que, a esta concentración en ausencia de compuesto de ensayo, induce un 80 % de la estimulación máxima de la luciferasa) en una atmósfera humidificada (95 %) a 5-7 % CO_2 y 37°C. La concentración final de DMSO fue 1 %. Tras 4 horas de incubación, se dejó que las placas se ajustaran a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió una solución SteadyLite (PerkinElmer) a los pocillos, y se dejó que las placas se lisaran durante al menos 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, la actividad luciferasa se midió en un contador de luminiscencia. La señal se expresó mediante cuentas por segundo (cps). Se determinaron la CI50 (concentración de compuesto de ensayo que ocasiona una inhibición semimáxima (50 %) de la inhibición máxima que se puede obtener de la estimulación de la luciferasa por el compuesto) y la eficacia de los compuestos con el programa informático MathIQ (versión 2,3, ID Business Solutions Limited).

55

60 Los compuestos de todos los ejemplos tuvieron una CI50 de $10^{-5\text{M}}$ o inferior. Los compuestos de los ejemplos 12-15, 26, 31, 33, 35 y 57 tienen una CI50 inferior a $10^{-6\text{M}}$ y más que $10^{-7\text{M}}$. Los compuestos de los ejemplos 1-11, 18-25, 28-30, 34, 36-56 y 58 tienen una CI50 inferior a $10^{-7\text{M}}$.

65

Ejemplo 60Ensayo funcional para evaluar la actividad antagonista de hFSHR del compuesto del ejemplo 58 en cultivos celulares de granulosa humana

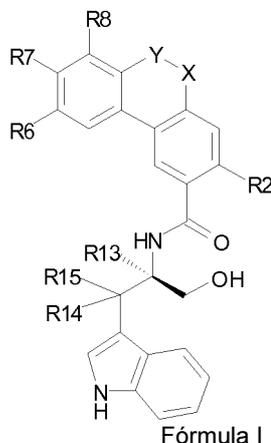
5 Las células de granulosa se obtuvieron durante la aspiración folicular para la recuperación de los oocitos maduros durante los procedimientos IVF rutinarios aproximadamente 36 horas después de la administración de hCG al paciente. El fluido folicular se recogió en un lote por paciente, y tras la eliminación de los oocitos, se centrifugó durante 10 5 minutos a 350 g a temperatura ambiente (TA). El aglomerado se volvió a suspender en 5 ml de colagenasa (0,1 %) que contenía medio de aislamiento, se estratificó en 5 ml de Histopaque-1077 y se centrifugó (450 g durante 20 minutos, TA) para separar las células de granulosa de los eritrocitos. Las células de granulosa y otras células mononucleares (por ejemplo, linfocitos) se obtuvieron de la interfase y se lavaron una vez como medio de aislamiento (450 g, 20 minutos). Tras aspiración del sobrenadante, el aglomerado se resuspendió en medio de aislamiento y se transportó desde el hospital hasta el laboratorio. Las células de granulosa se aglomeraron mediante centrifugación (350 g, 5 minutos) y se resuspendieron en una pequeña cantidad de medio de cultivo con suero de feto de ternera al 15 10 % (FCS). Para facilitar la dispersión de células, la suspensión se sometió a una disociación mecánica suave.

La viabilidad celular se determinó mediante exclusión con azul tripan, y las células de granulosa se sembraron en placas a una densidad de 25,000 células viables/200 µl/pocillo en medio de cultivo con FCS al 10 % en placas de 96 pocillos revestidas con colágeno, y se cultivaron a 37° C en una atmósfera humidificada suplementada con CO₂ al 5 %. Cada 72 horas, las células se lavaron una vez con medio de cultivo previamente entibiado para eliminar las células muertas, los residuos y las células no adherentes. Siete días después del comienzo del cultivo, las células se volvieron a lavar con medio de cultivo. El medio se aspiró, y 250 µl de medio de aislamiento con isobutylmetilxantina (IBMX) con FSH recombinante humana (hrecFSH: 0 y 250 mU/ml) o con hrecFSH (250 mU/ml) combinada con el compuesto del ejemplo 58 se incubaron durante 48 horas más a 37 °C, CO₂ al 5 %. Todas las condiciones de ensayo se llevaron a cabo por triplicado. Posteriormente, el sobrenadante se recogió en placas de 96 pocillos. Finalmente, Se transfirieron 25 µl de sobrenadante a nuevas placas de 96 pocillos profundas, y se utilizaron en la determinación de los niveles de AMPc con el kit cAMP EIA (Amersham Life Sciences, n.º de cat. RPN 225). Inmediatamente después de la aspiración del sobrenadante de las células de granulosa, 150 µl de medio de cultivo suplementado con testosterona 10 µM se añadieron a los pocillos. Tras 2 horas de incubación a 37 °C, CO₂ al 5 %, el sobrenadante se recogió y se utilizó en la determinación de los niveles de estradiol con un estradiol-ELISA (DRG instruments, n.º artículo EIA-2693). Los sobrenadantes se diluyeron 1:300 en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS, Hyclone n.º de catálogo SH30028.03) y se usa una curva de calibración del estradiol en DPBS propia para determinar los niveles de estradiol en los sobrenadantes.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I



5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

- 10 Y-X es CH₂-CH₂, -C(O)O- o -CH₂O-
 R₂ es fenilo, alquilo (C1-6), heteroarilo (C2-8), benzoilo, heteroaril(C2-8)carbonilo, alcoxi (C1-8), cicloalquilo (C3-6), cicloalcoxi (C3-6), todos los restos alquilo o alcoxi de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R10 y los restos fenilo o heteroarilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R12, o
 15 R₂ es alquenilo (C2-6), alquinilo (C2-6), alquilcarbonilo (C1-6), alquenilcarbonilo (C2-6), alquinilcarbonilo (C2-6), cicloalquil(C3-6)carbonilo, alquenoxi (C3-6), cicloalquil (C3-6) alcoxi (C1-4), fenilalcoxi (C1-4) o heteroaril (C2-8) alcoxi (C1-4);
 R₆ es hidroxilo o H, o
 R₆ es alquilo (C1-6), alquenilo (C2-6), alquinilo (C2-6), alcoxi (C1-4), alquenoxi (C3-6), cicloalquil (C3-6) alcoxi (C1-4), cicloalcoxi (C3-6), heterocicloalquil (C3-6) alcoxi (C1-4), halógeno, ciano, los restos alquilo o alcoxi de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R10, o
 20 R₆ junto con R₇ es -O-(CH₂)_n-O- en el que n es 1-3 y en el que el resto CH₂ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C1-3) o
 R₆ y R₇ pueden estar unidos en un anillo cicloalquilo (C3-6);
 25 R₇ es hidroxilo, H, o
 R₇ es alquilo (C1-6), alquenilo (C2-6), alquinilo (C2-6), alcoxi (C1-4), alquenoxi (C3-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6) alcoxi (C1-4), cicloalcoxi (C3-6), heterocicloalquil (C3-6) alcoxi (C1-4), heterocicloalquilo (C3-6), heterocicloalquilcarbonilo (C2-6), (di)alquil(C1-4) aminocarbonilo o heterocicloalquilo (C2-6), los restos alquilo, alcoxi o (hetero)cicloalquilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R11, o
 30 R₇ es heteroarilo (C2-8), fenilo, fenilalcoxi (C1-4), heteroaril (C2-8) alcoxi (C1-4), los restos fenilo o heteroarilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R11;
 R₈ es H o alcoxi(C1-4);
 R₁₀ es hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, alcoxi (C1-4), alquilo (C1-4), aminocarbonilo o (di)alquilamino[C1-4];
 35 R₁₁ es hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, alcoxi (C1-4), (di)alquilamino[C1-4] o alquilo (C1-4);
 R₁₂ es hidroxilo, amino, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, alcoxi (C1-4), alquilo (C1-4), aminocarbonilo o (di)alquilamino[C1-4];
 R₁₃ es H o alquilo(C1-3);
 40 R₁₄ y R₁₅ son independientemente H o alquilo (C1-3), o
 R₁₄ y R₁₅ pueden estar unidos en un anillo cicloalquilo (C3-6).

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

- 45 R₂ es fenilo, alquilo (C1-6), heteroarilo (C2-8), alcoxi (C1-8), cicloalcoxi (C3-6), todos los restos alquilo o alcoxi de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R10 y los restos fenilo o heteroarilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R12, o
 R₂ es alquenilo (C2-6), alquenoxi (C3-6), cicloalquil (C3-6) alcoxi (C1-4), fenilalcoxi (C1-4) o heteroaril (C2-8) alcoxi (C1-4).

50

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son H.

4. Los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en los que n, si R6 se combina con R7, es 1.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R2 es fenilo, alquilo (C1-6), heteroarilo (C2-8), alcoxi (C1-8), cicloalcoxi (C3-6), todos los restos alquilo o alcoxi de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R10 y los restos fenilo o heteroarilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R12, o R2 es alqueno (C2-6), alquenoxi (C3-6), cicloalquil(C3-6)alcoxi(C1-4) o fenilalcoxi(C1-4).

10 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que
R6 es hidroxilo, halógeno, ciano o H, o
R6 es alcoxi (C1-4), alquenoxi (C3-6), los restos alquilo o alcoxi de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R10, o
15 R6 junto con R7 es -O-(CH₂)-O- en el que el resto CH₂ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C1-3);
R7 es hidroxilo, o
R7 es alcoxi(C1-4), alquenoxi (C3-6), cicloalquil (C3-6) alcoxi (C1-4), heterocicloalquilcarbonilo (C2-6), (di)alquil(C1-4) aminocarbonilo o heterocicloalquilo (C2-6), los restos alquilo, alcoxi o (hetero)cicloalquilo de los mismos pueden estar
20 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R11, o
R7 es heteroarilo (C2-8);

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que
R6 and R7 son independiente alcoxi(C1-4) o alquenoxi(C3-6), o
R6 junto con R7 es -O-CH₂-O-.

25 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo de

(R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7,8-trimetoxi-2-fenil-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
30 2-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7,8-trimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
2-(2,3-difluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7,8-trimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
(R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7,8-trimetoxi-2-(tiofen-2-il)-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
35 N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7,8-trimetoxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7,8-trimetoxi-2-(2-metoxipiridin-3-il)-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
(R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-2-isopropoxi-6,7,8-trimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
40 (R)-2-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
(R)-2-(ciclopentiloxi)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-2-(pentan-2-iloxi)-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
;
45 (R)-2-(difluorometoxi)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
2-(1-cianoetoxi)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
(R)-2-(aliloxi)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
2-(2-amino-1-fluoro-2-oxoetoxi)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
50 (R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-2-(2-metoxietoxi)-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
(R)-2-(benciloxi)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
(R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
55 2-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
(R)-2-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
2-(4-amino-2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
60 2-(3-fluoropiridin-4-il)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
(R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-2-(3-metilbut-2-en-2-il)-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
(R)-2-(5-clorotiofen-2-il)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
65 (R)-2-(furan-2-il)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;

- (R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-2-(3-metoxifenil)-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
 (R)-2-(3-carbamoilfenil)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
 5 (R)-2-(4-(dimetilamino)fenil)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6,7-dimetoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
 7-(ailoxi)-2-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
 6-(aliloxi)-2-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
 10 2-(2-fluorofenil)-7-hidroxi-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-6-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
 2-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
 15 (R)-6-bromo-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-2-isopropoxi-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
 (R)-6-ciano-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-2-isopropoxi-7-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-3-carboxamida;
 (R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-3-isopropoxi-8,9-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 (R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-3-isopropoxi-8,9-(1',3'-dioxolo)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 20 3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 3-(2,3-difluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 25 N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-dimetoxi-3-(3-metiltiofen-2-il)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 (R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-dimetoxi-3-fenil-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 (R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-dimetoxi-3-(2-metilprop-1-enil)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 30 (R)-N-(1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-3-isobutyl-8,9-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8-isopropoxi-9-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 3-(2-fluorofenil)-8-hidroxi-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-9-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 35 3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-9-metoxi-8-(2-metoxietoxi)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 8-(aliloxi)-3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-9-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8-(2-hidroxietoxi)-9-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 40 8-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-9-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 8-(ciclopropilmetoxi)-3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-9-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 45 3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-9-metoxi-8-(piridin-3-il)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-9-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-9-metoxi-8-(piridin-4-il)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 50 3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8-(morfolina-4-carbonilo)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 3-(2-fluorofenil)-N2-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-N8,N8-dimetil-6H-benzo[c]cromeno-2,8-dicarboxamida;
 55 3-(2-fluorofenil)-N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-(1',3'-dioxolo)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida;
 N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-(1',3'-dioxolo)-3-(3-metiltiofen-2-il)-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida; y
 N-((R)-1-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-8,9-(1',3'-dioxolo)-3-(3-isopropoxi)-6-oxo-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxamida.

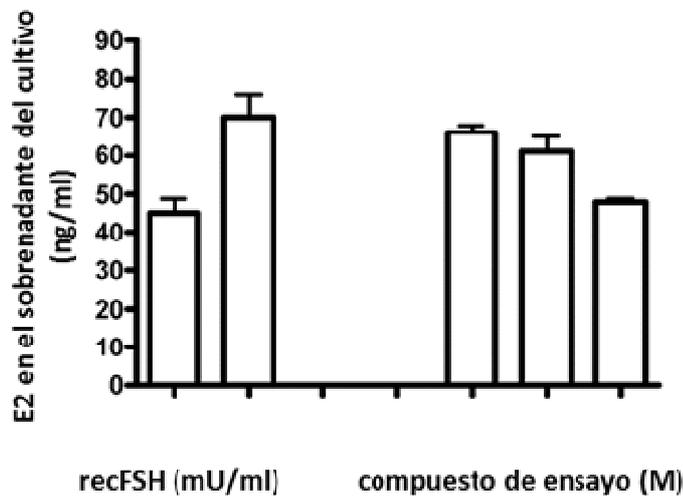
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.
- 65 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y la prevención de la endometriosis, para su uso en el tratamiento y la

prevención del cáncer de mama premenopáusico y perimenopáusico dependiente de hormonas, como anticonceptivo y para su uso en el tratamiento de fibroides uterinos y otros trastornos asociados a la menstruación.

5 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende además al menos un principio terapéuticamente activo adicional.

13. Una combinación que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más fármaco(s) adicional(es).

Figura 1

Concentración de estradiol (E2) (en ng/ml) en el sobrenadante de cultivo de células granulosa humanas, después de 48 h de incubación con recFSH o con el compuesto de ensayo del ejemplo 58 junto con 250 mU/ml de recFSH en medio de cultivo con IBMX, seguido por 2 h de incubación con 10 μ M de testosterona en medio de cultivo sin IBMX (n = 3; promedio \pm s.e.m.)