



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 339 480**

51 Int. Cl.:

C07D 209/88 (2006.01) **C07D 491/04** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) **C07D 417/04** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **C07D 417/06** (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01) **C07D 401/06** (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06785258 .2**

96 Fecha de presentación : **21.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1902026**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2008**

54 Título: **Derivados de tetrahydrocarbazol útiles como moduladores del receptor de andrógenos (SARM).**

30 Prioridad: **24.06.2005 US 693604 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.05.2010

73 Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US

72 Inventor/es: **Fales, Kevin, Robert;**
Green, Jonathan, Edward;
Jadhav, Prabhakar, Kondaji;
Matthews, Donald, Paul;
Neel, David, Andrew y
Smith, Edward, C. R.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tetrahidrocarbazol útiles como moduladores del receptor de andrógenos (SARM).

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de tetrahidrocarbazol útiles como agentes terapéuticos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a procedimientos para usar los compuestos para tratar trastornos en pacientes y a intermedios y procedimientos útiles en la síntesis de los compuestos.

Antecedentes de la invención

- 10 Los receptores de las hormonas nucleares son una clase evolutivamente conservada de proteínas receptoras intracelulares que han sido denominadas “factores de transcripción dependientes del ligando”. Evans y col., SCIENCE, 240: 889 (1988). La superfamilia de genes receptores de hormonas nucleares codifica proteínas receptoras relacionadas estructuralmente para los glucocorticoides (por ejemplo, cortisol, corticosterona, cortisona), andrógenos, mineralocorticoides (por ejemplo, aldosterona), progestinas, estrógeno y hormona tiroidea. También se encuentran incluidos en esta superfamilia de receptores nucleares las proteínas receptoras para la vitamina D, el ácido retinoico, el ácido 9-cis retinoico, así como los receptores para los que no se han identificado ligandos afines (“receptores huérfanos”), Ribeiro y col., Annual Rev. Med., 46: 443-453 (1995); Nature Rev. Drug Discovery, 3: 950-964 (Noviembre de 2004). Los receptores de las hormonas esteroides representan una subserie de la superfamilia de los receptores de las hormonas nucleares. Denominados de esa manera según el ligando afín que forma complejos con el receptor en su estado nativo, los receptores nucleares de las hormonas esteroides incluyen el receptor de glucocorticoides (RG), el receptor de andrógenos (RA), el receptor de mineralocorticoides (RM), el receptor de estrógenos (RE) y el receptor de progesteronas (RP). Tenbaum y col., Int. J. Biochem. Cell. Bio., 29(12): 1325-1341 (1997).

- 25 En contraste con los receptores unidos a la membrana, los receptores de las hormonas nucleares se encuentran con sus respectivos ligandos tras la entrada del ligando a la célula. Una vez que se produce la unión al ligando, el complejo de ligando-receptor modula la transcripción de genes diana dentro del núcleo celular. Por ejemplo, la mayoría de los receptores nucleares libres de ligando se unen en un complejo con proteínas de choque térmico (PCT) en el citoplasma. Tras la entrada de la hormona circulante en la célula, la unión provoca un cambio de configuración en el receptor, disociando el receptor de la PCT. Los receptores unidos al ligando se translocan hasta el núcleo, en el que actúan como monómeros así como hetero- y homodímeros en la unión a determinados elementos de respuesta a hormonas (ERH) en las regiones promotoras de los genes diana. A continuación, el complejo de ERH-receptor, a su vez, regula la transcripción de genes localizados en las proximidades (véase, Ribeiro y col., *supra*). Por otro lado, los receptores de las hormonas tiroideas (RT) y otros receptores no esteroides tales como el receptor de vitamina D (RVD) y receptores de ácidos retinoicos (RAR) se unen a sus respectivos ERH en ausencia de PCT y/o ligando afín. Las hormonas liberadas de la circulación entran en la célula, uniéndose en el núcleo a estos receptores que, a su vez, se hetero-dimerizan con otros receptores nucleares tales como el ácido 9-cis retinoico (RXR). Como con los receptores nucleares de las hormonas esteroides, tras la unión al ligando, el complejo de receptor unido al ligando vuelve a regular la transcripción de genes vecinos.

- 40 Los andrógenos ejercen profundas influencias sobre una multitud de funciones fisiológicas en virtud de sus diversas funciones en, entre otros, el desarrollo y la función sexual masculina, el mantenimiento de la masa y la fuerza muscular, tanto en hombres como en mujeres, el mantenimiento de la masa ósea, la eritropoyesis, la memoria y la cognición, y el mantenimiento del comportamiento sexual (por ejemplo, la libido y la potencia). Las acciones de los andrógenos (la testosterona y la 5 α -dihidrotestosterona (DHT)) están mediadas por el RA que, tras la unión a andrógenos, se transloca hasta el núcleo celular en el que se une con secuencias específicas de ADN denominadas elementos de respuesta a andrógenos (ERA) para iniciar o suprimir la transcripción de genes diana. Los efectos de los andrógenos pueden caracterizarse generalmente como de naturaleza anabólica o androgénica. Los efectos anabólicos de los andrógenos (es decir, la formación de tejidos) incluyen el aumento de la masa y de la fuerza muscular, y de la masa ósea, mientras que los efectos androgénicos (es decir, la masculinización) incluyen el desarrollo de las características sexuales secundarias masculinas tales como los tejidos reproductores internos (es decir, la próstata y la vesícula seminal), los genitales externos (el pene y el escroto), la libido, y los patrones de crecimiento del cabello.

- 55 Las reducciones de los niveles biodisponibles de andrógenos en suero que se producen con el envejecimiento pueden tener graves efectos fisiológicos tanto en varones como en mujeres. En varones, por ejemplo, las disminuciones de los niveles de andrógenos están asociadas con la pérdida de libido, la disfunción eréctil, la depresión, la disminución de la capacidad cognitiva, la letargia, la osteoporosis y la pérdida de masa y fuerza muscular. Rajfer (2003), Rev. Urol, 5 (Supl. 1): S1-S2. Además, a medida que avanza la edad de los hombres y disminuyen los niveles de testosterona, aumentan las tasas de debilitamiento óseo, diabetes y la enfermedad cardiovascular, y disminuye la proporción de masa muscular con respecto a la grasa. Vastag B. (2003), JAMA; 289: 971-972. En mujeres, los niveles plasmáticos bajos de testosterona circulante están asociados con la disminución de la libido, una fatiga sin causas aparentes y una carencia general de bienestar. Davis, S. R. (1999), Medical J. Australia; 170: 545-549. Clínicamente, la principal aplicación de la terapia androgénica ha sido en el tratamiento del hipogonadismo en hombres. De manera significativa, también se ha observado que la terapia de reemplazo con andrógenos en hombres con hipogonadismo disminuye la resorción ósea y aumenta la masa ósea. Katznelson, L., y col., J. Clin. Endocrinol Metab.; 81: 4358 (1996). Otras indicaciones para las que se han usado los andrógenos clínicamente incluyen el tratamiento del retraso de la pubertad en chicos, la anemia, la osteoporosis primaria y las enfermedades de desgaste muscular. Además, recientemente se ha usado la

terapia de reemplazo con andrógenos en hombres de edad avanzada y para la regulación de la fertilidad masculina. T.R. Brown, *Endocrinology*; 145(12): 5417-5419 (2004). En mujeres, la terapia androgénica se ha usado clínicamente para el tratamiento de la disfunción sexual o la disminución de la libido. W. Arlt, *Euro. J. Endocrinol.*; 154(1) 1-11 (2006).

5

Sin embargo, la activación de los RA en ciertos tejidos también está asociada con graves consecuencias perjudiciales. Por ejemplo, los efectos secundarios no deseados de la terapia con andrógenos esteroides incluyen la estimulación del crecimiento de la próstata y las vesículas seminales. Feldkorn y col., *J. Steroid Biochem y Mol. Biol.*; 94(5): 481-487 (2005). Los cánceres de próstata, por ejemplo, dependen de los RA para su crecimiento y desarrollo. Gegory, CW. y col., (2001), *Cancer Res.*, 1 de junio; 61(11): 4315-4319; y Jenster, G. (1999), *Semin. Oncol.*, agosto; 26(4): 407-421. La terapia androgénica también se ha asociado con la apnea del sueño, la estimulación de los tumores de próstata y las elevaciones del antígeno específico de la próstata (AEP), una indicación del aumento del riesgo de padecer cáncer de próstata. Vastag, B. (2003), *JAMA*; 289: 971-972. Además, se ha asociado el uso de agonistas de andrógenos específicamente con el daño hepático, con efectos negativos sobre la función sexual masculina, con efectos negativos asociados con la función cardiovascular y la función eritropoyética, con el aumento de la próstata, el hirsutismo y la virilización (véanse las solicitudes de patente internacional publicadas WO 03/011824 y WO 03/034987). Además, se ha descubierto que las preparaciones de andrógenos esteroides modificados y no modificados sufren una rápida degradación en el hígado que da lugar a una pobre biodisponibilidad oral y a una breve duración de la actividad tras la administración parenteral, variaciones en los niveles plasmáticos, hepatotoxicidad o reactividad cruzada con otros receptores de hormonas esteroides (por ejemplo, el receptor de glucocorticoides (RG), el receptor de mineralocorticoides (RM) y el receptor de progesteronas (RP), que tienen dominios de unión a ligandos homólogos a los RA). Yin y col., *JPET*; 304(3): 1323-1333 (2003). Además, en mujeres, el uso de andrógenos esteroides puede dar lugar al hirsutismo o a la virilización.

Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad en la técnica por alternativas a la terapia clásica con andrógenos esteroides que posea las propiedades farmacológicas beneficiosas de los andrógenos esteroides, pero con una reducida probabilidad o incidencia de las limitaciones típicas asociadas con la terapia con andrógenos esteroides. Los esfuerzos recientes por identificar reemplazos adecuados para los andrógenos esteroides se han centrado en la identificación de moduladores selectivos del receptor de andrógenos de tejidos (MSRA) que muestren un perfil diferenciado de actividad en los tejidos androgénicos. En particular, tales agentes desempeñan de preferencia una actividad agonista de los andrógenos en los tejidos anabólicos tales como el músculo o el hueso, aún siendo sólo agonistas parciales o incluso antagonistas en los tejidos androgénicos tales como la próstata o las vesículas seminales.

Los ligandos usados para modular (es decir, de manera agonista, parcialmente agonista, parcialmente antagonista o antagonista) la actividad transcripcional de los RA muestran una actividad androgénica o antiandrogénica (o actividad anabólica o antianabólica) y, además, pueden tener una estructura esteroide o no esteroide. Los agentes androgénicos (agonistas de RA o agonistas parciales de RA) imitan los efectos de los andrógenos naturales bien en la activación o en la inhibición de la actividad transcripcional de los RA, mientras que los agentes antiandrogénicos (antagonistas de RA o antagonistas parciales de RA) bloquean la transactivación o la transinhibición mediada por andrógenos de los RA. Además, también se ha informado que el complejo de ligando de RA-RA influye en el reclutamiento de proteínas cofactores hacia los sitios potenciadores y/o promotores. Shang y col. (marzo de 2002), *Mol. Cell.* 9(3): 601-610. Además de sus efectos sobre la transcripción de genes diana, los ligandos para los RA también pueden inducir efectos “no genotrópicos”. Por ejemplo, los ligandos pueden unirse a RA localizados en compartimentos no nucleares tales como el retículo endoplasmático, la membrana celular externa o el citoplasma, e inducir cambios bioquímicos que son mediados por proteínas adaptadoras tales como la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3C), las cinasas reguladas extracelularmente (CRE), las proteínas cinasas activadas por mitógenos (PCAM) o p38/proteínas cinasas activadas por estrés/cinasas N-terminales c-Jun (p38/PAE/CNJ). Estos efectos “no genotrópicos” abarcan una amplia gama de cambios fisiológicos tales como los que incluyen el desencadenamiento de rutas antiapoptóticas y de supervivencia, (véase Bowen, R. L. (2001), *JAMA* 286(7): 790-791; Gouras, G. K., H. Xu, y col. (2000), *Proc. Natl. Acad. Sci EE.UU.* 97(3): 1202-1205; Kousteni, S., T. Bellido, y col., (2001), *Cell* 104(5): 719-730; y Kousteni, S., L. Han, y col., (2003) [comentario] *Journal of Clinical Investigation* 111(11): 1651-1664.

Por consiguiente, está claro que se podría usar un ligando que tenga afinidad por un RA para modular la actividad receptora e influir de ese modo en una multitud de efectos fisiológicos relacionados con alteraciones de los niveles androgénicos y/o en la actividad de los RA. Además, los efectos de tales agentes pueden llevarse a cabo tanto por los mecanismos clásicos mediados por los ERH convencionales (por ejemplo, “genotrópicos”) como por mecanismos no genotrópicos. De preferencia, tales agentes funcionan como moduladores selectivos del receptor de andrógenos (MSRA) exhibiendo efectos androgénicos en tejidos tales como músculo y/o hueso, mientras que exhiben concomitantemente propiedades antiandrogénicas en tejidos tales como la próstata, el hígado y en los tejidos responsables de la virilización en mujeres. Como alternativa, los MSRA pueden mostrar una selectividad tisular con respecto a sus efectos androgénicos funcionando como, por ejemplo, agonistas en tejido anabólico tal como músculo o hueso, pero sólo como agonistas parciales o antagonistas en tejidos tales como la próstata o las vesículas seminales. Además, tales ligandos son de preferencia de naturaleza no esteroide evitando de ese modo muchas de las propiedades farmacológicas, fisicoquímicas y farmacocinéticas no deseadas de sus homólogos esteroides, incluyendo la baja biodisponibilidad oral, el rápido metabolismo hepático y la activación cruzada de otros receptores esteroides. He, Y, y col., (2002), *Eur. J. Med. Chem.*; 37: 619-634.

Se cree que hay varios trastornos fisiológicos susceptibles a la modulación de los RA y, en particular, a la modulación por los MSRA. La debilidad representa uno de tales trastornos. La debilidad es una afección geriátrica que da como resultado una reducción de la capacidad de las reservas de uno hasta el extremo de que múltiples sistemas fisiológicos estén cerca de, o pasen el umbral de la insuficiencia clínica sintomático. Como consecuencia, la persona débil tiene un mayor riesgo de discapacidad y de muerte por tensiones externas menores (por ejemplo, una enfermedad o acontecimientos de su vida). Campbell, A.J., y col. (1997), "Age and Ageing"; 26(4): 315-318. La fragilidad representa un síndrome complejo caracterizado por numerosos síntomas músculo-esqueléticos incluyendo la disminución de la masa y la fuerza muscular, la disminución de la variedad de movimientos, la lentitud y la escasez de movimiento, anomalías en el equilibrio y el modo de andar, pérdida de peso y reducción en la ingesta de alimentos, falta de fortaleza y fatiga, disminución de la tolerancia al ejercicio y sarcopenia (pérdida de masa corporal magra). Brown, M., y col., (2000), *J. of Gerontology*, 55(6): M350-M355; y Fried, L. y Watson, J. (1999), "Principles of Geriatric Medicine and Gerontology", 1387-1402, Nueva York: McGraw Hill. Como tal, podría esperarse que un agente con propiedades androgénicas en tejidos tales como músculo y hueso tuviera utilidad para tratar al paciente débil.

Hay otros trastornos fisiológicos adecuados para la modulación de los RA. Por ejemplo, ahora se sabe que el hipogonadismo está asociado con la osteoporosis en hombres. Kaufman, J. M., y col., *Ann. Rheum. Dis.*; Oct; 59 (10): 765-772 (2000). Además, en hombres con cáncer de próstata, la terapia de privación de andrógenos aumentaba la tasa de pérdida de densidad mineral ósea. Preston, D. M., y col., *Prostate Cancer Prostatic Dis.*; 5(4): 304-310 (2002). Además, la terapia de reemplazo con andrógenos en hombres con hipogonadismo disminuye la resorción ósea y aumenta la masa ósea. Katznelson, L., y col., *J. Clin. Endocrinol Metab.*; 81: 4358 (1996). Como tales, se cree que los moduladores de RA son útiles en el tratamiento de la osteoporosis (como una monoterapia o en combinación con otros inhibidores de la resorción ósea, incluidos, pero no limitados a estrógenos, bisfosfonatos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos). De hecho, pequeños ensayos clínicos han demostrado que la terapia de reemplazo con testosterona en hombres de avanzada edad puede ayudar en el retraso o la inversión de la osteoporosis, posiblemente evitando las fracturas de cadera o vertebrales. Vastag, B., *JAMA*; 289: 971-972 (2003).

Además, los moduladores de RA pueden usarse para aumentar el rendimiento en el tratamiento de la disfunción sexual masculina y femenina (véase Morley, J. E. y Perry, H. M., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*; junio; 85(2-5): 367-373 (2003) y *Medical J. Australia*; 170: 545-549 (1999), *supra*). Otras indicaciones o trastornos fisiológicos para los que se cree que un modulador de RA tiene utilidad incluyen el mantenimiento de la masa, la fuerza y la función muscular; como agentes anabólicos óseos en el tratamiento de la osteoporosis o la osteopenia; la restauración del hueso, independientemente o como complemento de la terapia de privación de andrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata o pancreático; como un agente para acelerar la reparación ósea (por ejemplo, las fracturas óseas); como un tratamiento para la sarcopenia o el deterioro funcional relacionado con la edad (DFRE); como un agente para aumentar la energía (por ejemplo, reducir la letargia) y la libido; o como un tratamiento para el hipogonadismo. Además, pueden usarse moduladores de RA para el tratamiento del cáncer de próstata.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar ligandos para RA no esteroides que posean actividad moduladora del receptor de andrógenos. En particular, un objeto de la presente invención es proporcionar ligandos para RA no esteroides que posean actividad agonista con el receptor de andrógenos. Más concretamente, una forma de realización de preferencia de la presente invención es proporcionar agonistas de andrógenos no esteroides que se unan a RA con mayor afinidad en comparación con otros receptores de hormonas esteroides. Todavía más concretamente, una forma de realización de preferencia de la presente invención es proporcionar moduladores selectivos del receptor de andrógenos de tejidos (MSRA) que muestren una actividad agonista con los andrógenos en músculo o hueso, pero que sólo muestren una actividad agonista parcial, antagonista parcial o antagonista en otros tejidos androgénicos tales como la próstata o la vesícula seminal.

Las siguientes referencias proporcionan ejemplos del estado de la técnica en lo que se refiere a la presente invención.

He y col., *Eur. J. Med. Chem.*; 37: 619-634 (2002) da a conocer análogos de bicalutamida como ligandos del receptor de andrógenos no esteroides.

La Solicitud internacional publicada según el PCT WO 03/051837 da a conocer derivados tricíclicos como antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina.

La Solicitud internacional publicada según el PCT WO 03/011302 A1 da a conocer compuestos derivados de androstenos como moduladores del receptor de andrógenos.

La Solicitud internacional publicada según el PCT WO 03/077919 A1 da a conocer compuestos derivados de azasteroides como moduladores del receptor de andrógenos.

La Solicitud internacional publicada según el PCT WO 02/16310 A1 da a conocer análogos de bicalutamida como ligandos del receptor de andrógenos no esteroides.

La Solicitud internacional publicada según el PCT WO 03/034987 A2 da a conocer derivados tricíclicos como moduladores del receptor de andrógenos.

La Solicitud internacional publicada según el PCT WO 03/011824 A1 da a conocer moduladores bicíclicos del receptor de andrógenos.

La Solicitud internacional publicada según el PCT WO 04/041782 da a conocer moléculas derivadas de indol como moduladores del receptor de andrógenos.

La Solicitud internacional publicada según el PCTWO 03/096980 da a conocer moléculas derivadas de N-aril-hidantoína como moduladores del receptor de andrógenos.

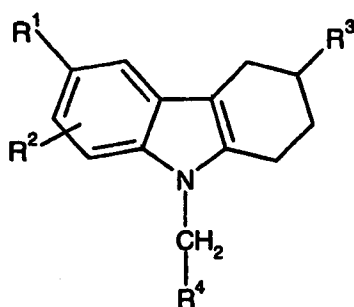
La Solicitud internacional publicada según el PCT 03/011824 da a conocer moléculas derivadas de N-naftil-hidantoína como moduladores del receptor de andrógenos.

La Solicitud internacional publicada según el PCT 04/016576 da a conocer moléculas derivadas de N-naftil-pirro-
lidina como moduladores del receptor de andrógenos.

La Solicitud internacional publicada según el PCT 05/000795 da a conocer moléculas derivadas de anilina como moduladores del receptor de andrógenos.

Resumen de la invención

La presente invención está dirigida al descubrimiento de que ciertos compuestos derivados de tetrahydrocarbazol, según se define a continuación, son moduladores del receptor de andrógenos. Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



Fórmula I

en la que,

R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), SCH₃, C(=S)NH₂, CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, CH=NOH, COR^{1a}, OR^{1b}, SO₂R^{1c}, NHCOR^{1d}, o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por amino, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), o haloalcoxi (C₁-C₄);

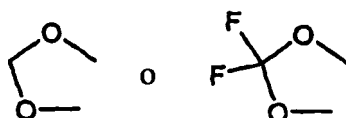
R^{1a} representa hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), o haloalquilo (C₁-C₄);

R^{1b} representa alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, o ciclopropilmetilo;

R^{1c} representa amino o alquilo (C₁-C₄);

R^{1d} representa alcoxi (C₁-C₄);

R² representa hidrógeno, halo, alquilo (C₁-C₄), o alcoxi (C₁-C₄), o R¹ y R² juntos forman un grupo de la fórmula



R³ representa NHCOR^{3a} o NHSO₂R^{3b};

R^{3a} y R^{3b} representan cada uno independientemente cada vez que aparecen alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo, NH-alquilamina (C₁-C₄), N,N-dialquilamina (C₁-C₆), o N(CH₃)OCH₃; y

R⁴ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), NH-alquilamina (C₁-C₄), N,N-dialquilamina (C₁-C₆), NHSO₂CH₃, o COOCH₃; o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, alquilo (C₁-C₄), halo, o hidroxilo

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar un trastorno o una condición susceptible a la modulación del receptor de andrógenos, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Más particularmente, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar la reducción de masa o la fuerza muscular, la debilidad, el hipogonadismo, la osteoporosis, la osteopenia, la reducción de masa o densidad ósea (como se presentan independientemente o como resultado de una terapia de privación de andrógenos), las fracturas óseas, la sarcopenia, el deterioro funcional relacionado con la edad (DFRE), la reducción de la libido, la disfunción sexual masculina o femenina, la disfunción eréctil, la depresión, el cáncer de próstata, la disminución de la capacidad cognitiva o la letargia, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Como un aspecto más concreto, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar la debilidad, la osteoporosis, la osteopenia, el cáncer de próstata o la disfunción sexual masculina o femenina, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como un agente para el tratamiento de la reducción de masa o la fuerza muscular, la debilidad, el hipogonadismo, la osteoporosis, la osteopenia, la reducción de masa o densidad ósea (como se presentan independientemente o como resultado de una terapia de privación de andrógenos), las fracturas óseas, la sarcopenia, el deterioro funcional relacionado con la edad (DFRE), la reducción de la libido, la disfunción sexual masculina o femenina, la disfunción eréctil, la depresión, el cáncer de próstata, la disminución de la capacidad cognitiva o la letargia. Más concretamente, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como un agente para el tratamiento de la debilidad, la osteoporosis, la osteopenia o la disfunción sexual masculina o femenina.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección susceptible a la modulación del receptor de andrógenos. En particular, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la reducción de masa o la fuerza muscular, la debilidad, el hipogonadismo, la osteoporosis, la osteopenia, la reducción de masa o densidad ósea (como se presentan independientemente o como resultado de una terapia de privación de andrógenos), las fracturas óseas, la sarcopenia, el deterioro funcional relacionado con la edad (DFRE), la reducción de la libido, la disfunción sexual masculina o femenina, la disfunción eréctil, la depresión, el cáncer de próstata, la disminución de la capacidad cognitiva o la letargia. Más concretamente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la debilidad, la osteoporosis, la osteopenia o la disfunción sexual masculina o femenina.

Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Más concretamente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la debilidad, la osteoporosis, la osteopenia o la disfunción sexual masculina o femenina, que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también abarca nuevos intermedios, reactivos y procedimientos útiles para la síntesis de los compuestos de Fórmula I así como un compuesto de Fórmula I para uso en la terapia.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos con afinidad por el RA, que podrían usarse para modular (es decir, ser agonistas, agonistas parciales, antagonistas parciales o antagonistas de) la actividad del receptor y la expresión genética, influyendo de ese modo en las funciones fisiológicas relacionadas con los niveles de la hormona andrógena y/o la actividad del RA. En particular, los compuestos de Fórmula (I) son potentes ligandos de RA, que de preferencia son agonistas del receptor de andrógenos. Además, los compuestos de Fórmula (I) particularmente de preferencia se unen selectivamente al RA con mayor afinidad en comparación con otros receptores de hormonas esteroides. Más concretamente, los compuestos de la presente invención son moduladores selectivos del receptor de andrógenos (MSRA) que muestran propiedades tanto androgénicas como antiandrogénicas, actuando como agonistas de RA en algunos tejidos

y como antagonistas de RA en otros tejidos. Como alternativa, la presente invención proporciona como una forma de realización más particular MSRA que muestran una actividad agonista en tejidos tales como músculo o hueso, mostrando aún sólo una actividad parcialmente agonista en tejidos tales como la próstata o las vesículas seminales. A este respecto, se cree que tales ligandos son útiles en el tratamiento o en la prevención de una multitud de trastornos y afecciones susceptibles a la modulación del RA. Por consiguiente, los procedimientos para el tratamiento o la prevención de trastornos o afecciones susceptibles a la modulación del RA constituyen una forma de realización importante de la presente invención. Como un aspecto particularmente preferido, la presente invención proporciona compuestos útiles como MSRA.

También se entiende que muchos de los compuestos de la presente invención pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables y que, como tales, las sales farmacéuticamente aceptables están por consiguiente incluidas en el ámbito de la presente invención. El término “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, se refiere a sales de los compuestos de la presente invención que son sustancialmente no tóxicas para los organismos vivos. Las sales farmacéuticamente aceptables comunes incluyen las sales preparadas mediante la reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico, o una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Tales sales se conocen como sales de adición de ácidos y sales de adición de bases. El lector experto entiende además que las formas de sal de los compuestos farmacéuticos son las que se usan comúnmente porque suelen cristalizarse más fácilmente o purificarse más fácilmente que las bases libres. En todos los casos, el uso de los compuestos farmacéuticos de la presente invención como sales está contemplado en la descripción del presente documento. Por consiguiente, se entiende que cuando los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales, las sales farmacéuticamente aceptables y las isoformas de las mismas están abarcadas en los nombres o las estructuras proporcionados en el presente documento. Los ácidos y las bases adecuados para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables, así como los procedimientos para preparar tales sales pertenecen al conocimiento de los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Stahl y col., “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use”, VCHA/Wiley-VCH, (2002); Gould, P. L., “Salt selection for basic drugs”, *International Journal of Pharmaceutics*, 33: 201-217 (1986); Berge y col., “Pharmaceutical Salts”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66, Nº 1, (Enero de 1977); Bastin y col., “Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities”, *Organic Process Research and Development*, 4: 427-435 (2000).

Como se usa en el presente documento, el término “estereoisómero” se refiere a un compuesto formado por algunos átomos unidos mediante los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables. Las estructuras tridimensionales se denominan configuraciones. Como se usa en el presente documento, el término “enantiómero” se refiere a uno de los dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares que no pueden superponerse una de la otra. El término “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono al que hay unidos cuatro grupos diferentes. Como se usa en el presente documento, el término “diastereómeros” se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Además, dos diastereómeros que tienen una configuración diferente en sólo un centro quiral se denominan en el presente documento “epímeros”. Los términos “racemato”, “mezcla racémica” o “modificación racémica” se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales y, por consiguiente, pueden existir en una diversidad de configuraciones estereoisoméricas. Como consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención pueden presentarse como racematos, mezclas de enantiómeros y como enantiómeros individuales, así como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. La totalidad de tales racematos, enantiómeros y diastereómeros pertenece al ámbito de la presente invención. Los enantiómeros de los compuestos proporcionados por la presente invención pueden resolverse, por ejemplo, por cualquier experto en la técnica usando técnicas convencionales tales como las descritas por J. Jacques, y col., “Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley and Sons, Inc., 1981. Los términos “R” y “S” se usan en el presente documento como se usan comúnmente en química orgánica para denominar la configuración específica de un centro quiral. El término “R” (rectus o derecho) se refiere a esa configuración de un centro quiral con una relación en sentido horario de las prioridades de grupo (de la más alta a la segunda más baja) cuando se mira a lo largo del enlace desde el carbono quiral hacia el grupo de prioridad más baja. El término “S” (sinister o izquierdo) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación en sentido antihorario de las prioridades de grupo (de la más alta a la segunda más baja) cuando se mira a lo largo del enlace desde el carbono quiral hacia el grupo de prioridad más baja. La prioridad de los grupos se basa en su número atómico (en orden decreciente del número atómico). En “Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice”, (J.H. Fletcher, y col., eds., 1974), páginas 103-120, se encuentra un listado parcial de las prioridades y una descripción de la estereoquímica.

Cualquier experto en la técnica puede preparar los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de la presente invención utilizando técnicas y procedimientos conocidos, tales como los descritos por Eliel y Wilen, “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., 1994, Capítulo 7; “Separation of Stereoisomers, Resolution, Racemization”; y por Collet y Wilen, “Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley & Sons, Inc., 1981. Por ejemplo, pueden prepararse estereoisómeros y enantiómeros específicos por medio de síntesis estereoespecífica usando materiales de partida enriquecidos enantiomérica o geométricamente, o enantiomérica y geométricamente puros. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos pueden resolverse y recuperarse por medio de técnicas tales como la cromatografía sobre fases estacionarias quirales, resolución enzimática y recristalización fraccionada de sales de adición formadas por reactivos usados a tal efecto.

El término “enriquecimiento enantiomérico”, como se usa en el presente documento, se refiere al aumento de la cantidad de un enantiómero en comparación con el otro. Un procedimiento conveniente para expresar el enriqueci-

miento enantiomérico alcanzado es el concepto de exceso enantiomérico o “ee”, que se determina usando la siguiente ecuación:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

en la que E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la cantidad del segundo enantiómero. Por consiguiente, si la proporción inicial de los dos enantiómeros es de 50:50, tal como están presentes en una mezcla racémica, y se alcanza un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una proporción final de 50:30, el ee con respecto al primer enantiómero es del 25%. Sin embargo, si la proporción final es de 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es del 80%. Se prefiere un ee de más del 90%, de más preferencia un ee de más del 95%, y siendo el ee de más del 99% el específicamente de más preferencia. Un experto en la técnica puede determinar el enriquecimiento enantiomérico fácilmente usando técnicas y procedimientos convencionales, tales como la cromatografía en fase líquida de alta resolución o la cromatografía en fase gaseosa con una columna quiral. La elección de la columna quiral adecuada, el eluyente y las condiciones necesarias para efectuar la separación de la pareja enantiomérica pertenecen al conocimiento de un experto en la técnica. Además, un experto en la técnica puede resolver los enantiómeros de los compuestos de Fórmula I usando técnicas convencionales conocidas en la técnica, tales como las descritas por J. Jacques, y col., “Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley and Sons, Inc., 1981.

Cuando se usa en el presente documento, el término “Pg” se refiere a un grupo protector de oxígeno o nitrógeno adecuado. Los grupos protectores de oxígeno o nitrógeno adecuados, como se usan en el presente documento, se refiere a los grupos con los que se pretende proteger o bloquear el grupo de oxígeno o nitrógeno frente a reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos. Que el término “Pg”, como se usa en el presente documento, represente un grupo protector de oxígeno o un grupo protector de nitrógeno lo podrá determinar fácilmente el experto en la técnica. La idoneidad del grupo protector de oxígeno o de nitrógeno usado dependerá de las condiciones que se vayan a utilizar en las etapas de reacción posteriores en las que se necesite la protección, y pertenece al conocimiento del experto en la técnica. Los grupos protectores de nitrógeno y de oxígeno usados comúnmente se dan a conocer en Greene, “Protective Groups In Organic Synthesis, III Edición” (John Wiley & Sons, Nueva York (1999)).

Como se usan en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados indicados: “i.v.” se refiere a la vía intravenosa; “p.o.” se refiere a la vía oral; “i.p.” se refiere a la vía intraperitoneal; “s.c.” se refiere a la vía subcutánea; “eq” o “equiv.” se refiere a equivalentes; “g” se refiere a gramos; “kg” se refiere a kilogramos; “mg” se refiere a miligramos; “μg” se refiere a microgramos; “l” se refiere a litros; “ml” se refiere a mililitros; “μl” se refiere a microlitros; “mol” se refiere a moles; “mmoles” se refiere a milimoles; “M” se refiere a molar; “mM” se refiere a milimolar; “nM” se refiere a nanomolar; “μM” se refiere a micromolar; “N” se refiere a normal; “psi” se refiere a libras por pulgada al cuadrado; “mm Hg” se refiere a milímetros de mercurio; “min” se refiere a minutos; “h” se refiere a horas; “°C” se refiere a grados Celsius; “δ” se refiere a partes por millón campo abajo de tetrametilsilano; “MHz” se refiere a megahercios; “TLC” se refiere a cromatografía en capa fina; “HPLC” se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento; “ t_r ” se refiere a tiempo de retención; “UV” se refiere a ultravioleta; “nm” se refiere a nanometro; “Anal” se refiere a analítico; “Calcd” se refiere a calculado; “pf” o “p.f.” se refiere a punto de fusión; “CDCl₃” se refiere a cloroformo-d; “THF” se refiere a tetrahidrofurano; “DMF” se refiere a N,N-dimetilformamida; “DMSO” se refiere a dimetil sulfóxido; “DMSO-d₆” se refiere a dimetil-d₆-sulfóxido; “EtOAc” se refiere a acetato de etilo; “MeOH” se refiere a metanol; “EtOH” se refiere a etanol; “i-PrOH” se refiere a isopropanol; “Et₂O” se refiere a éter dietílico; “MTBE” se refiere metil éter de terc-butilo; “DMEA” se refiere a N,N-dimetiletilamina; “Na₂SO₄” se refiere a sulfato de sodio; “MgSO₄” se refiere a sulfato de magnesio; “Na₂CO₃” se refiere a carbonato de sodio; “K₂CO₃” se refiere a carbonato de potasio; “NaHCO₃” se refiere a bicarbonato de sodio; “Na₂S₂O₃” se refiere a tiosulfato de sodio; “NaOH” se refiere a hidróxido de sodio; “HCl” se refiere a cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico; “H₂O₂” se refiere a peróxido de hidrógeno; “NaH” se refiere a hidruro de sodio; “LDA” se refiere a diisoprilamida de litio; “CH₂Cl₂” se refiere a diclorometano; “NH₄OH” se refiere a hidróxido de amonio; “NH₄Cl” se refiere a cloruro de amonio; “NH₃” se refiere a amoníaco; y “Al-Ni” se refiere a aluminio-níquel.

También, como se usa en el presente documento, “K_d” se refiere a la constante de disociación en equilibrio para un complejo de ligando-receptor; “K_j” se refiere a la constante de disociación en equilibrio para un complejo de fármaco-receptor, y es una indicación de la concentración de fármaco que se unirá a la mitad de los sitios de unión en equilibrio; “CI₅₀” se refiere a la concentración de un agente que produce el 50% de la máxima respuesta inhibitoria posible para ese agente; “CI₅₀” también se refiere a la concentración de un agente que produce un desplazamiento del 50% del ligando unido al receptor. “CE₅₀” se refiere a la concentración de un agente que produce el 50% de la máxima respuesta posible para ese agente; y “DE₅₀” se refiere a la dosis de un agente terapéutico administrado que produce el 50% de la máxima respuesta para ese agente.

Como se usa en el presente documento, el término “alquilo (C₁-C₄)” se refiere a una cadena alifática saturada monovalente, lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono, e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término “alquilo (C₁-C₆)” se refiere a una cadena alifática saturada monovalente, lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares. Se entiende que el término “alquilo (C₁-C₄)” está incluido en la definición de “alquilo (C₁-C₆)”.

Como se usan en la presente memoria, los términos “Me”, “Et”, “Pr”, “i-Pr”, “Bu” y “t-Bu” se refieren a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y terc-butilo, respectivamente.

Como se usa en el presente documento, el término “alcoxi (C₁-C₄)” se refiere a un átomo de oxígeno que lleva una cadena alifática saturada monovalente, lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono, e incluye, pero no se limita a metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y similares. Como se usa en el presente documento, el término “alcoxi (C₁-C₆)” se refiere a un átomo de oxígeno que lleva una cadena alifática saturada monovalente, lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, e incluye, pero no se limita a metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y similares. Se entiende que el término “alcoxi (C₁-C₄)” está incluido en la definición de “alcoxi (C₁-C₆)”.

Como se usan en el presente documento, los términos “halo”, “haluro” o “hal” o “Hal” se refieren a un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor, a menos que se especifique de otra manera en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término “haloalquilo (C₁-C₄)” se refiere a una cadena alifática saturada monovalente, lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos que lleva uno o más grupos halo unidos a uno o más de los átomos de carbono. Como se usa en el presente documento, el término “haloalquilo (C₁-C₆)” se refiere a una cadena alifática saturada monovalente, lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos que lleva uno o más grupos halo unidos a uno o más de los átomos de carbono. Se entiende que el término “haloalquilo (C₁-C₄)” está incluido en la definición de “haloalquilo (C₁-C₆)”. Los ejemplos típicos de “haloalquilo (C₁-C₄)” o “haloalquilo (C₁-C₆)” incluyen CF₃, CHF₂, CH₂F y similares. Como se usa en el presente documento, el término “haloalcoxi (C₁-C₄)” se refiere a un átomo de oxígeno que lleva una cadena alifática saturada monovalente, lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos, que lleva además uno o más grupos halo unidos a uno o más de los átomos de carbono. Como se usa en el presente documento, el término “haloalcoxi (C₁-C₆)” se refiere a un átomo de oxígeno que lleva una cadena alifática saturada monovalente, lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos, que lleva además uno o más grupos halo unidos a uno o más de los átomos de carbono. Se entiende que el término “haloalcoxi (C₁-C₄)” está incluido en la definición de “haloalcoxi (C₁-C₆)”. Los ejemplos típicos de “haloalcoxi (C₁-C₄)” o “haloalcoxi (C₁-C₆)” incluyen OCF₃, OCHF₂, OCH₂F y similares.

Como se usa en el presente documento, el término “arilo” se refiere a un radical carbocíclico aromático monovalente e incluye grupos tales como fenilo, naftilo y similares.


Como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a un radical aromático monocíclico monovalente de 5 a 6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos cada uno seleccionado independientemente del grupo constituido por oxígeno, azufre y nitrógeno. Se entiende que el resto de átomos del radical son carbono y que el radical puede estar unido, por ejemplo, a la estructura de Fórmula I a través de cualquier átomo del sistema cíclico que proporcione una estructura estable. Los ejemplos de grupos heterocíclicos típicos incluyen furanilo, tiofenilo, imidazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrazolilo, piridinilo, piradiazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, y similares.


Como se usa en el presente documento, el término “N,N-dialquilamina (C₁-C₄)” se refiere a un átomo de nitrógeno sustituido con dos cadenas alifáticas saturadas monovalentes, lineales o ramificadas, de 1 a 4 átomos de carbono. Incluidos en el término “N,N-dialquilamina (C₁-C₆)” están -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂, y similares. El término “NH-alquilamina (C₁-C₄)” se refiere a un átomo de nitrógeno sustituido con una única cadena alifática saturada monovalente, lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono.

Como podrá apreciar el experto en la técnica, algunos de los restos heterocíclicos de los compuestos de Fórmula I pueden existir como isómeros posicionales y como formas tautoméricas. Por ejemplo, se sabe que el triazol existe como las estructuras tautoméricas:



De manera similar, los triazoles existen en dos formas isoméricas posicionales, el 1,2,4-triazol y el 1,2,3-triazol. Cada una de cuyas formas puede existir como estructuras tautoméricas. La presente invención contempla todos los isómeros posicionales, las formas tautoméricas individuales, así como cualquiera de sus combinaciones.

La denominación “” se refiere a un enlace que sobresale fuera del plano de la página.

La denominación “” se refiere a un enlace que sobresale hacia atrás fuera del plano de la página.

Como se usa en el presente documento, el término “receptor de andrógenos” o “RA” se refiere al subtipo de receptor de andrógenos de la clase más grande de receptores de hormonas nucleares, que se une a la hormona andrógena testosterona como su ligando afín. La expresión “modulador del receptor de andrógenos” o “modulador androgénico” o “modulador de RA”, como se usa en el presente documento, se refiere a los ligandos de receptores de hormonas nucleares que se unen al subtipo de RA y modulan (es decir, son agonistas, agonistas parciales, antagonistas parciales o antagonistas de) la actividad del receptor. Como una forma de realización particular, la presente invención proporciona moduladores selectivos del receptor de andrógenos (MSRA) que muestran propiedades androgénicas en ciertos tejidos (por ejemplo, músculo y/o hueso) mientras que presentan concomitantemente efectos antiandrogénicos en otros tejidos tales como la próstata o el hígado. Como alternativa, los MSRA de la presente invención pueden mostrar una actividad agonista en tejidos anabólicos tales como músculo o hueso, aún mostrando únicamente una actividad parcialmente agonista o antagonista en tejidos tales como la próstata o las vesículas seminales.

Como podrá apreciar el experto en la técnica, los trastornos fisiológicos pueden presentarse como una afección “crónica” o un episodio “agudo”. El término “crónico”, como se usa en el presente documento, significa una afección que progresa lentamente y continúa durante largo tiempo. Como tales, las afecciones crónicas se tratan cuando son diagnosticadas, continuando el tratamiento mientras dure la enfermedad. Por el contrario, el término “agudo” significa un acontecimiento o un ataque exacerbado, de duración corta, seguido por un período de remisión. Por consiguiente, el tratamiento de los trastornos patológicos contempla tanto acontecimientos agudos como afecciones crónicas. En un acontecimiento agudo, el compuesto se administra en la aparición de los síntomas y se suspende cuando estos desaparecen. Como se describió anteriormente, las afecciones crónicas se tratan mientras dure la enfermedad.

Como se usa en el presente documento, el término “paciente” se refiere a un mamífero, tal como un ratón, un cerdo, una cobaya, una rata, un perro o un ser humano. Se entenderá, sin embargo, que el paciente preferido es un ser humano. Como se usa en el presente documento, los términos “tratar” o “tratamiento” significan cada uno aliviar los síntomas, eliminar la causa de los síntomas resultantes temporal o permanentemente, y prevenir, retardar la aparición o invertir la progresión o la gravedad de los síntomas resultantes de dicho trastorno o dicha afección. Como tales, los procedimientos de tratamiento proporcionados por esta invención abarcan tanto la administración terapéutica como la profiláctica.

Como se usa en el presente documento, el término “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad o a la dosis del compuesto, tras una administración única o múltiple al paciente, que proporciona el efecto deseado en el paciente sometido a diagnóstico o tratamiento. Una cantidad eficaz puede ser fácilmente determinada por el profesional que esté realizando el diagnóstico, como un experto en la técnica, mediante el uso de técnicas conocidas y la observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad eficaz o la dosis eficaz del compuesto administrado, el profesional que realiza el diagnóstico considera un número de factores incluidos, pero no limitados a: la especie de mamífero; su tamaño, edad y estado general de salud; el grado de implicación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente en particular; el compuesto administrado en particular; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

La dosis diaria común contendrá como cantidad eficaz desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg de un compuesto activo de la presente invención. De preferencia, la dosis diaria contendrá como cantidad eficaz desde aproximadamente 0,05 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg de un compuesto activo de la presente invención.

La administración oral es una vía preferida de administración de los compuestos utilizados en la presente invención, ya sea administrados solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. La administración oral, sin embargo, no es la única vía, ni la única vía preferida. Otras vías de preferencia de administración incluyen las vías transdérmica, percutánea, pulmonar, intravenosa, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, bucal, sublingual o intrarrectal. Cuando se administra el modulador de RA en combinación con otros compuestos, uno de los compuestos puede administrarse por una vía, tal como oral, y el otro puede administrarse por la vía transdérmica, percutánea, pulmonar, intravenosa, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, bucal, sublingual o intrarrectal, según lo requieran las circunstancias particulares. La vía de administración puede variarse de cualquier modo, estando limitada por las propiedades físicas de los compuestos, y la comodidad del paciente y del profesional que le atiende.

Los compuestos utilizados en la presente invención pueden administrarse como composiciones farmacéuticas y, por consiguiente, las composiciones farmacéuticas que incorporan los compuestos de la presente invención son formas de realización importantes de la presente invención. Tales composiciones pueden adoptar cualquier forma física que sea farmacéuticamente aceptable, pero las composiciones farmacéuticas administradas por vía oral son particularmente de preferencia. Tales composiciones farmacéuticas contienen, como componente activo, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables y los hidratos de las mismas, estando la cantidad eficaz relacionada con la dosis diaria del compuesto a administrar. Cada unidad de dosificación puede contener la dosis diaria de un determinado compuesto, o puede contener una parte de la dosis diaria, tal como la mitad o un tercio de la dosis. La cantidad de cada compuesto contenida en cada unidad de dosificación depende de la identidad del compuesto en particular seleccionado para la terapia y de otros factores tales como la indicación para la que se administra. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse para que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del componente activo tras su administración al paciente utilizando procedimientos conocidos.

El siguiente análisis proporciona procedimientos comunes para preparar composiciones farmacéuticas que incorporen los compuestos de la presente invención. Sin embargo, lo siguiente no pretende, de ningún modo, limitar el ámbito de las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención.

5 Las composiciones se formulan de preferencia en una forma de monodosis, conteniendo cada dosis desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg de cada compuesto individualmente o en una única forma de monodosis, de más preferencia, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 300 mg (por ejemplo, 25 mg). El término “forma de monodosis” se refiere a una unidad físicamente diferenciada adecuada como dosis unitaria para un paciente, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para que produzca el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutico adecuado.

15 Los componentes inertes y la manera de formulación de las composiciones farmacéuticas son las convencionales. Pueden usarse aquí los procedimientos habituales de formulación usados en la Ciencia Farmacéutica. Pueden usarse todos los tipos habituales de composiciones, incluidos comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, disoluciones, disoluciones parenterales, pulverizados o polvos intranasales, pastillas, supositorios, parches transdérmicos y suspensiones. En general, las composiciones contienen desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 50% del compuesto en total, dependiendo de las dosis deseadas y del tipo de composición a usar. Sin embargo, la cantidad de compuesto se define mejor como la “cantidad eficaz”, es decir, la cantidad o la dosis de cada compuesto que proporciona el efecto deseado al paciente que necesita tal tratamiento. La actividad de los compuestos utilizados en la presente invención no depende de la naturaleza de la composición, por consiguiente, las composiciones se seleccionan y se formulan únicamente a efectos de conveniencia y ahorro económico.

25 Las cápsulas se preparan mezclando el compuesto con un diluyente adecuado y llenando las cápsulas de la cantidad adecuada de mezcla. Los diluyentes habituales incluyen sustancias en polvo inertes tales como almidones, celulosa en polvo, especialmente, celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de granos y polvos comestibles similares.

30 Los comprimidos se preparan mediante la compresión directa, mediante granulación en húmedo o mediante granulación en seco. Sus formulaciones incorporan habitualmente diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, así como el compuesto. Los diluyentes comunes incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo también son útiles. Los aglutinantes de comprimidos comunes son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. Las gomas naturales y sintéticas también son convenientes, incluidos la goma arábiga, los alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. El polietilenglicol, la etilcelulosa y las ceras también pueden servir como aglutinantes.

35 Los comprimidos se recubren habitualmente con azúcar como aromatizante y para sellar. Los compuestos también pueden formularse como comprimidos masticables usando grandes cantidades de sustancias de sabor agradable, tales como manitol, en la formulación, tratándose actualmente de una práctica extendida. Actualmente también se usan con frecuencia las formulaciones de tipo comprimido que se disuelven instantáneamente para garantizar que el paciente consuma la forma farmacéutica y para evitar la dificultad de tener que tragar objetos sólidos que resulta tan molesta para algunos pacientes.

40 Con frecuencia se necesita un lubricante en las formulaciones de comprimidos para evitar que el comprimido y los punzones se queden pegados al molde. El lubricante se selecciona de sólidos resbaladizos tales como el talco, el estearato de magnesio y de calcio, el ácido esteárico y los aceites vegetales hidrogenados.

45 Los disgregantes de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para romper el comprimido y liberar el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosa, alginatos y gomas. Más particularmente, pueden usarse, por ejemplo, almidones de maíz y patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido alginico, goma guar, pulpa de cítrico y carboximetilcelulosa, así como el laurilsulfato de sodio.

50 Habitualmente, se usan formulaciones entéricas para proteger un componente activo de los contenidos altamente ácidos del estómago. Tales formulaciones se crean recubriendo una forma farmacéutica sólida con una película de un polímero que es insoluble en medios ácidos, y soluble en medios alcalinos. Los ejemplos de películas son el ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinil-acetato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa.

60 Cuando se desee administrar el compuesto como un supositorio, pueden usarse las bases habituales. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional que puede modificarse mediante la adición de ceras para elevar ligeramente su punto de fusión. Las bases de supositorio miscibles con agua que comprenden particularmente polietilenglicoles de diversos pesos moleculares también son ampliamente usadas.

65 Últimamente, se han vuelto populares los parches transdérmicos. Comúnmente, comprenden una composición resinosa en la que los fármacos se disolverán o se disolverán parcialmente, que se mantiene en contacto con la piel mediante una película que protege la composición. Han aparecido muchas patentes en este campo últimamente. También se usan otras composiciones en parche más complejas, particularmente, las que tienen una membrana perforada por innumerables poros a través de los cuales los fármacos son bombeados por acción osmótica.

El experto en la técnica entiende que los procedimientos según lo descrito anteriormente también pueden aplicarse fácilmente a un procedimiento para tratar trastornos susceptibles a la modulación del receptor de andrógenos y, particularmente, la debilidad, la osteoporosis, la osteopenia y la disfunción sexual masculina o femenina.

5 Cuando se usan en combinación con los procedimientos y los usos de la presente invención, los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con agentes terapéuticos convencionales usados para tratar el trastorno o la afección particulares. Cuando los compuestos o las composiciones de la presente invención se usan como parte de una combinación, el compuesto o la composición que comprende la Fórmula I puede administrarse por separado o como parte de una formulación que comprende el agente terapéutico
10 con el que está combinado.

Terapia de combinación para la osteoporosis

15 Los agentes terapéuticos convencionales para el tratamiento de la osteoporosis pueden combinarse ventajosamente con los compuestos de Fórmula I o las composiciones que comprende un compuesto de Fórmula I. Los agentes convencionales para el tratamiento de la osteoporosis incluyen terapias de reemplazo con hormonas tales como el estrógeno equino conjugado (Premarin®), el estrógeno conjugado sintético (Cenestin®), el estrógeno esterificado (Estratab® o Menest®), el estropiato (Ogen® o Ortho-est®); así como preparaciones de estradiol transdérmicas tales como Alora®, Climara®, Estraderm® y Vivelle®. También están disponibles las formulaciones de combinación de estrógeno-progestina para el tratamiento de la osteoporosis que incluyen Prempro® (estrógeno equino conjugado y acetato de medroxiprogesterona), Premphase® (norgestimato de estrógeno equino conjugado), Ortho-Prefest® (estradiol y norgestimato), Femhrt® (etinil-estradiol y acetato de noretindrona), y Combipatch (estradiol transdérmico y acetato de noretindrona). Otros tratamientos convencionales para la osteoporosis que pueden combinarse con los compuestos o las composiciones de la presente invención incluyen los bisfosfonatos tales como alendronato (Fosdmax®),
20 risedronato (Actonel®) y pamidronato (Aredia®); moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE) tales como raloxifeno (Evista®); calcitonina (Calcimar® o Miacalcin®); hormona paratiroidea (Forteo®); calcio; Vitamina D; diuréticos (para reducir la excreción de Ca^{2+}); fluoruro; y andrógenos (testosterona o 5α -dihidrotestosterona).

Por consiguiente, una formulación para una terapia de combinación en el tratamiento de la osteoporosis comprende:

30 Ingrediente (A1): un compuesto de fórmula I;

35 Ingrediente (A2): uno o más co-agentes que sean convencionales para el tratamiento de la osteoporosis seleccionados del grupo constituido por Premarin®, Cenestin®, Estratab®, Menest®, Ogen®, Ortho-est®, Alora®, Climara®, Estraderm®, Vivelle®, Prempro®, Premphase®, Ortho-Prefest®, Femhrt®, Combipatch®, Fosamax®, Actonel®, Aredia®, Evista®, Calcimar®, Miacalcin®, Forteo®, calcio, Vitamina D, diuréticos, fluoruro, testosterona y 5α -dihidrotestosterona; y opcionalmente

Ingrediente (A3): un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Aspectos particulares de la invención

La siguiente lista presenta varios agrupamientos de sustituyentes particulares y variables particulares para los compuestos de Fórmula I. Se entenderá que los compuestos de Fórmula I que tienen tales sustituyentes o variables particulares, así como los procedimientos y los usos que emplean tales compuestos, representan aspectos particulares de la presente invención. También se entenderá que cada uno de estos agrupamientos de los sustituyentes y las variables particulares puede combinarse con otros agrupamientos proporcionados para crear todavía más aspectos particulares de los compuestos, procedimientos y usos de la presente invención.

Por consiguiente, un aspecto particular de la presente invención es uno en el que el compuesto de Fórmula I es uno en el que

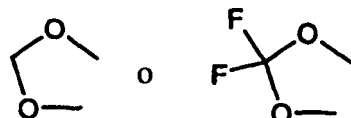
- 55 (a) R^1 representa ciano, halo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), C(=S)NH_2 , CH=NOCH_3 , $\text{CH=NOCH}_2\text{CH}_3$, $\text{C(NOCH}_3\text{)CH}_3$, $\text{C(NOCH}_2\text{CH}_3\text{)CH}_3$, COR^{1a} , OR^{1b} , SO_2R^{1c} , NHCOR^{1d} , o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, ciano, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), halo, haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), o haloalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$);
- 60 (b) R^1 representa ciano, halo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), CF_3 , OCF_3 , CHF_2 , OCHF_2 , CH=NOCH_3 , $\text{CH=NOCH}_2\text{CH}_3$, $\text{C(NOCH}_3\text{)CH}_3$, $\text{C(NOCH}_2\text{CH}_3\text{)CH}_3$, COR^{1a} , OR^{1b} , SO_2R^{1c} , NHCOR^{1d} , o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, ciano, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), halo, haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), o haloalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$);
- 65 (c) R^1 representa ciano, halo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), CF_3 , OCF_3 , CHF_2 , OCHF_2 , CH=NOCH_3 , $\text{CH=NOCH}_2\text{CH}_3$, $\text{C(NOCH}_3\text{)CH}_3$, $\text{C(NOCH}_2\text{CH}_3\text{)CH}_3$, COR^{1a} en el que R^{1a} representa hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxi, etoxi, amino, o trifluorometilo; OR^{1b} en el que R^{1b} representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, o ciclopropilmetilo; SO_2R^{1c} en el que R^{1c} representa metilo o etilo; NHCOR^{1d} en el que R^{1d} representa

metoxi o etoxi; o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), o haloalcoxi (C₁-C₄);

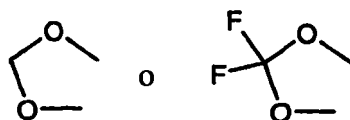
- (d) R¹ representa ciano, halo, alquilo (C₁-C₄), CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, COR^{1a} en el que R^{1a} representa hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxi, etoxi, amino, o trifluorometilo; OR^{1b} en el que R^{1b} representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, o ciclopropilmetilo; SO₂R^{1c} en el que R^{1c} representa metilo o etilo; NHCOR^{1d} en el que R^{1d} representa metoxi o etoxi; o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por furanilo, tiofenilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), o haloalcoxi (C₁-C₄);
- (e) R¹ representa ciano, halo, alquilo (C₁-C₄), CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, COR^{1a} en el que R^{1a} representa hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxi, etoxi, amino, o trifluorometilo; OR^{1b} en el que R^{1b} representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, o ciclopropilmetilo; SO₂R^{1c} en el que R^{1c} representa metilo o etilo; NHCOR^{1d} en el que R^{1d} representa metoxi o etoxi; o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), o haloalcoxi (C₁-C₄);
- (f) R¹ representa ciano, bromo, cloro, flúor, metilo, CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, COR^{1a} en el que R^{1a} representa hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxi, etoxi, amino, o trifluorometilo; OR^{1b} en el que R^{1b} representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, o ciclopropilmetilo; SO₂R^{1c} en el que R^{1c} representa metilo o etilo; NHCOR^{1d} en el que R^{1d} representa metoxi o etoxi; o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo constituido por ciano, amino, alquilo (C₁-C₄), o halo y un segundo sustituyente que es alquilo (C₁-C₄);
- (g) R¹ representa ciano, bromo, cloro, flúor, metilo, CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, COR^{1a} en el que R^{1a} representa hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxi, etoxi, amino, o trifluorometilo; OR^{1b} en el que R^{1b} representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, o ciclopropilmetilo; SO₂R^{1c} en el que R^{1c} representa metilo o etilo; NHCOR^{1d} en el que R^{1d} representa metoxi o etoxi; o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo constituido por amino, metilo, o flúor y un segundo sustituyente que es metilo;

Otros aspectos particulares de la presente invención están proporcionados por los compuestos de Fórmula I en los que:

- (a) R² representa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, flúor, bromo, cloro, o R¹ y R² juntos forman un grupo de la fórmula



- (b) R² representa hidrógeno, metilo, flúor, bromo, cloro, o R¹ y R² juntos forman un grupo de la fórmula



- (c) R² representa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, flúor, bromo, o cloro; o

- (d) R² representa hidrógeno, metilo, flúor, bromo, o cloro;

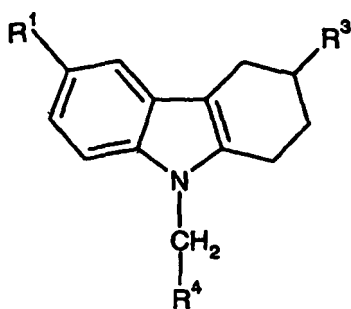
Aún otros aspectos particulares de la presente invención están proporcionados por los compuestos de Fórmula I en los que:

- (a) R^3 representa $NHCOR^{3a}$ o $NHSO_2R^{3b}$, en los que R^{3a} y R^{3b} representan cada uno independientemente cada vez que aparecen metilo, etilo, isopropilo, $CH(C_2H_5)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CF_3 , CHF_2 , metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, o $N(CH_3)OCH_3$;
- (b) R^3 representa $NHCOR^{3a}$ en el que R^{3a} representa cada vez que aparece metilo, etilo, isopropilo, $CH(C_2H_5)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CF_3 , metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, $NH(CH_3)$, o $N(CH_3)_2$; o R^3 representa $NHSO_2R^{3b}$, en el que R^{3b} representa cada vez que aparece ciclopropilo, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, o $N(CH_3)OCH_3$; o
- (c) R^3 representa $NHCOR^{3a}$ en el que R^{3a} representa isopropilo;

Otros aspectos particulares más de la presente invención están proporcionados por los compuestos de Fórmula I en los que:

- (a) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, metilo, metoxi, CF_3 , OCF_3 , CHF_2 , $OCHF_2$, $NH(CH_3)$, $NH(C_2H_5)$, $N(CH_3)_2$, $NHSO_2CH_3$, o $COOCH_3$; o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, alquilo (C_1-C_4), o halo;
- (b) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, metilo, metoxi, CF_3 , OCF_3 , CHF_2 , $OCHF_2$, $NH(CH_3)$, $NH(C_2H_5)$, $N(CH_3)_2$, $NHSO_2CH_3$, o $COOCH_3$; o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por furanilo, tiofenilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, piradiazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y triazinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, alquilo (C_1-C_4), o halo;
- (c) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, metilo, metoxi, CF_3 , OCF_3 , CHF_2 , $OCHF_2$, $NH(CH_3)$, $NH(C_2H_5)$, $N(CH_3)_2$, $NHSO_2CH_3$, o $COOCH_3$; o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, o pirazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, alquilo (C_1-C_4), o halo;
- (d) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, metilo, metoxi, CF_3 , OCF_3 , CRF_2 , $OCHF_2$, $NH(CH_3)$, $NH(C_2H_5)$, $N(CH_3)_2$, $NHSO_2CH_3$, o $COOCH_3$; o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, o pirazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, metilo, flúor, o cloro;
- (e) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, metilo, metoxi, CF_3 , OCF_3 , CHF_2 , $OCHF_2$, $NH(CH_3)$, $NH(C_2H_5)$, $N(CH_3)_2$, $NHSO_2CH_3$, o $COOCH_3$; o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, o pirazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo constituido por amino, metilo, flúor, o cloro;

Aún otras formas de realización particulares de la presente invención están proporcionadas por los compuestos de las siguientes Fórmulas I(a), I (b) y I(c):



Fórmula I(a)

en la que,

R¹ representa ciano, halo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, o COH;

R³ representa NHCOR^{3a};

R^{3a} representa alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), ciclopropilo, ciclobutilo, NH-alquilamina (C₁-C₄), o N,N-dialquilamina (C₁-C₆); y

R⁴ representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, alquilo (C₁-C₄), o halo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Más aspectos particulares del compuesto de Fórmula I(a) están proporcionados por compuestos en los que:

- (a) R¹ representa ciano, flúor, bromo, cloro, metoxi, OCF₃, OCHF₂, CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, o COH;
- (b) R¹ representa ciano, flúor, bromo, cloro, metoxi, OCF₃, CH=NOCH₃, o COH;
- (c) R¹ representa ciano, bromo, metoxi, OCF₃, CH=NOCH₃, o COH;
- (d) R¹ representa ciano, metoxi, OCF₃, CH=NOCH₃, o COH;
- (e) R¹ representa ciano;
- (f) R¹ representa metoxi;
- (g) R¹ representa OCF₃;
- (h) R¹ representa CH=NOCH₃; o
- (i) R¹ representa COH.

Otros aspectos particulares del compuesto de Fórmula I(a) están proporcionados por compuestos en los que:

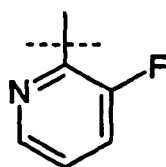
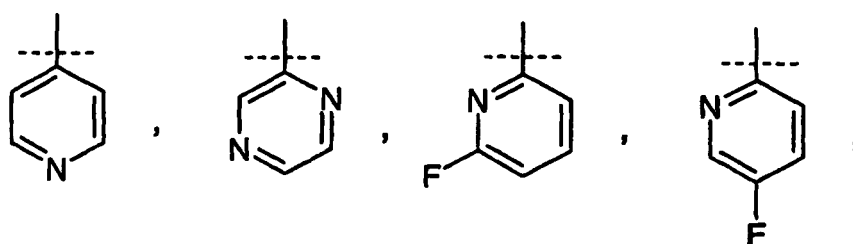
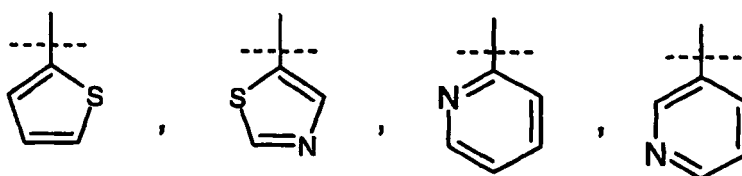
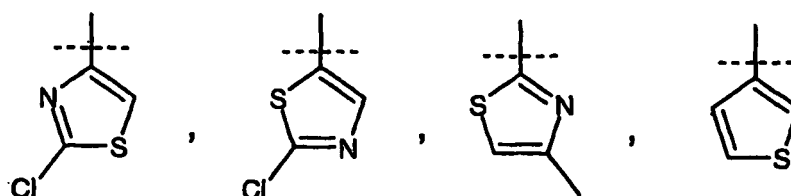
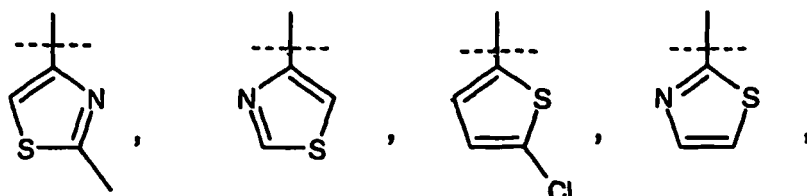
- (a) R³ representa NHCOR^{3a}, en el que R^{3a} representa alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), ciclopropilo, o N,N-dialquilamina (C₁-C₆);
- (b) R³ representa NHCOR^{3a}, en el que R^{3a} representa isopropilo, metoxi, ciclopropilo, o N(CH₃)₂;
- (c) R³ representa NHCOR^{3a}, en el que R^{3a} representa isopropilo;
- (d) R³ representa NHCOR^{3a}, en el que R^{3a} representa metoxi;
- (e) R³ representa NHCOR^{3a}, en el que R^{3a} representa ciclopropilo; o
- (f) R³ representa NHCOR^{3a}, en el que R^{3a} representa N(CH₃)₂

Aún otros aspectos particulares del compuesto de Fórmula I(a) están proporcionados por compuestos en los que:

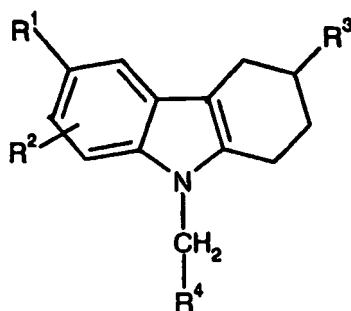
- (a) R⁴ representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por furanilo, tiofenilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y triazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, alquilo (C₁-C₄), o halo;
- (b) R⁴ representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, o pirazinilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, alquilo (C₁-C₄), o halo;
- (c) R⁴ representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, o pirazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, metilo, cloro, o flúor;

(d) R^4 representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, o pirazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por amino, metilo, cloro, o flúor;

(e) R^4 representa uno de los siguientes grupos



Aún otras formas de realización particulares de la presente invención están proporcionadas por los compuestos de Fórmula I(b), siguiente:



Fórmula I(b)

en la que,

R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), C(=S)NH₂, CH=NOCH₃, CH=NOH, COR¹ᵃ, OR¹ᵇ, SO₂R¹ᶜ, NHCOR¹ᵈ;

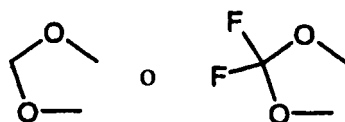
R¹ᵃ representa hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), o haloalquilo (C₁-C₄);

R¹ᵇ representa alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, o ciclopropilmetilo;

R¹ᶜ representa alquilo (C₁-C₄);

R¹ᵈ representa alcoxi (C₁-C₄);

R² representa hidrógeno, halo, alquilo (C₁-C₄), o alcoxi (C₁-C₄), o R¹ y R² juntos representan un grupo de la fórmula



R³ representa NHCOR³ᵃ o NHSO₂R³ᵇ;

R³ᵃ y R³ᵇ representan cada uno independientemente cada vez que aparecen alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo, NH-alquilamina (C₁-C₄), N,N-dialquilamina (C₁-C₆), o N(CH₃)OCH₃; y

R⁴ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), NH-alquilamina (C₁-C₄), N,N-dialquilamina (C₁-C₆), NHSO₂CH₃, o COOCH₃;

Otros aspectos particulares del compuesto de Fórmula I(b) están proporcionados por compuestos en los que:

(a) R¹ representa hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, COR¹ᵃ, OR¹ᵇ, SO₂R¹ᶜ, o NHCOR¹ᵈ;

(b) R¹ representa hidroxilo, ciano, flúor, cloro, bromo, nitro, metilo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, COR¹ᵃ, OR¹ᵇ, SO₂R¹ᶜ, o NHCOR¹ᵈ;

(c) R¹ representa hidroxilo, ciano, flúor, cloro, bromo, nitro, metilo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, COR¹ᵃ en el que R¹ᵃ representa hidrógeno, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, etoxi, o CF₃; OR¹ᵇ en el que R¹ᵇ representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, o ciclopropilmetilo; SO₂R¹ᶜ en el que R¹ᶜ representa metilo; o NHCOR¹ᵈ en el que R¹ᵈ representa metoxi o etoxi;

(d) R¹ representa ciano, flúor, cloro, bromo, metilo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, COR¹ᵃ en el que R¹ᵃ representa hidrógeno, hidroxilo, amino, metilo,

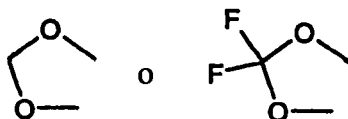
ES 2 339 480 T3

metoxi, etoxi, o CF_3 ; OR^{1b} en el que R^{1b} representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, o ciclopropilmetilo; SO_2R^{1c} en el que R^{1c} representa metilo; o NHCOR^{1d} en el que R^{1d} representa metoxi o etoxi;

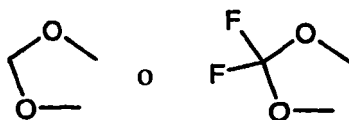
- (e) R^1 representa ciano, flúor, cloro, bromo, $\text{CH}=\text{NOCH}_3$, $\text{CH}=\text{NOCH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{NOCH}_3)\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{NOCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$, o OR^{1b} en el que R^{1b} representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, o ciclopropilmetilo;
- (f) R^1 representa ciano;
- (g) R^1 representa flúor, bromo, o cloro;
- (h) R^1 representa $\text{CH}=\text{NOCH}_3$, $\text{CH}=\text{NOCH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{NOCH}_3)\text{CH}_3$, o $\text{C}(\text{NOCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$;
- (i) R^1 representa OR^{1b} en el que R^{1b} representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, o ciclopropilmetilo;

Aún otros aspectos particulares del compuesto de Fórmula I(b) están proporcionados por compuestos en los que:

- (a) R^2 representa hidrógeno, bromo, cloro, flúor, metilo, o metoxi, o R^1 y R^2 juntos representan un grupo de la fórmula



- (b) R^2 representa hidrógeno, bromo, cloro, o flúor;
- (c) R^2 representa hidrógeno, metilo o metoxi;
- (d) R^2 representa hidrógeno o R^1 y R^2 juntos representan un grupo de la fórmula



- (e) R^2 representa hidrógeno.

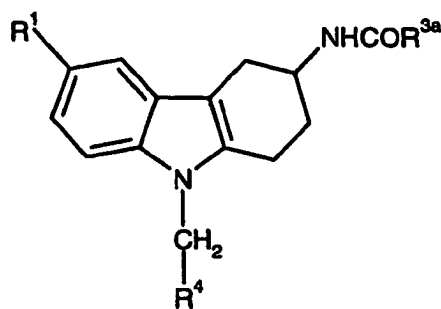
Aún otros aspectos particulares de los compuestos de Fórmula I(b) están proporcionados por compuestos en los que:

- (a) R^3 representa NHCOR^{3a} o $\text{NHSO}_2\text{R}^{3b}$, en los que R^{3a} y R^{3b} representan cada uno independientemente cada vez que aparecen metilo, etilo, isopropilo, $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, CF_3 , CHF_2 , metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, $\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$;
- (b) R^3 representa NHCOR^{3a} en el que R^{3a} representa cada vez que aparece metilo, etilo, isopropilo, $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, CF_3 , metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, $\text{NH}(\text{CH}_3)$, o $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; o R^3 representa $\text{NHSO}_2\text{R}^{3b}$, en el que R^{3b} representa cada vez que aparece ciclopropilo, $\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$;
- (c) R^3 representa NHCOR^{3a} en el que R^{3a} representa metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, o ciclobutilo;
- (d) R^3 representa NHCOR^{3a} en el que R^{3a} es isopropilo;

Otros aspectos particulares más del compuesto de Fórmula I(b) están proporcionados por compuestos en los que:

- (a) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, bromo, cloro, flúor, nitro, metilo, metoxi, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , OCHF_2 , $\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NHSO_2CH_3 , o COOCH_3 ;

- (b) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, bromo, cloro, flúor, nitro, metilo, metoxi, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, $NH(C_2H_5)$, $N(CH_3)_2$, $NHSO_2CH_3$, o $COOCH_3$ y un segundo sustituyente seleccionado del grupo constituido por bromo, cloro, flúor, o metilo;
- (c) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo constituido por ciano, bromo, cloro, flúor, metilo, o metoxi, y un segundo sustituyente que es flúor;
- (d) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por ciano, bromo, cloro, flúor, metilo, o metoxi,
- (e) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo ciano;
- (f) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo flúor;
- (g) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo; o
- (h) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo metoxi;
- Otros aspectos particulares de la presente invención están proporcionados por compuestos de Fórmula I(c)



Fórmula I(c)

en la que,

R^1 representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, alquilo (C_1-C_4), o halo;

R^{3a} representa alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, NH-alquilamina (C_1-C_4), N,N-dialquilamina (C_1-C_6), o $N(CH_3)OCH_3$; y

R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), NH-alquilamina (C_1-C_4), N,N-dialquilamina (C_1-C_6), $NHSO_2CH_3$, o $COOCH_3$;

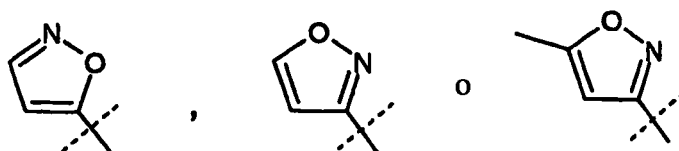
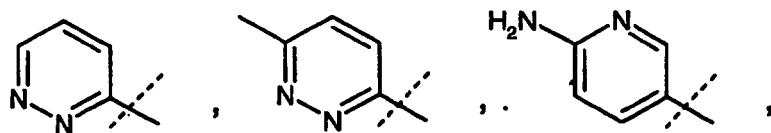
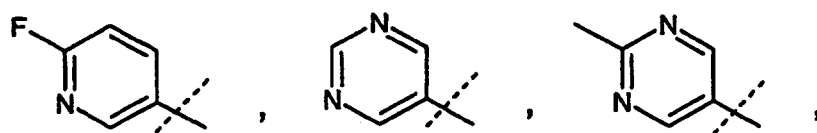
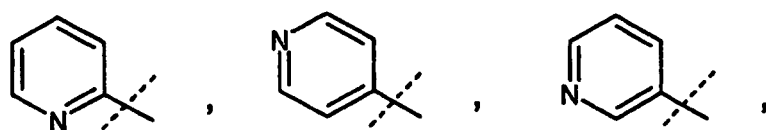
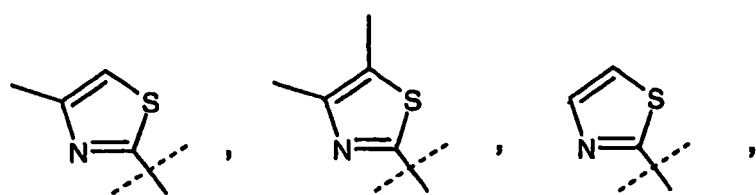
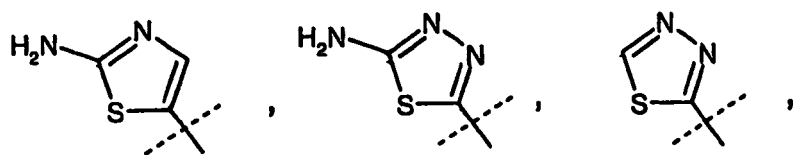
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Otros aspectos particulares del compuesto de Fórmula I(c) están proporcionados por compuestos en los que:

- (a) R^1 representa un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por furanilo, tiofenilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y triazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), o haloalcoxi (C_1-C_4);
- (b) R^1 representa un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , o $OCHF_2$;
- (c) R^1 representa un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, metilo, o flúor;

- (d) R^1 representa un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo constituido por amino, metilo, o flúor, y un segundo sustituyente que es metilo;

- (e) R^1 representa un grupo de la fórmula



Otros aspectos particulares más del compuesto de Fórmula I(c) están proporcionados por compuestos en los que:

- (a) R^{3a} representa alquilo (C_1-C_6), ciclopropilo, o ciclobutilo;
- (b) R^{3a} representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, o ciclobutilo;
- (c) R^{3a} representa isopropilo, ciclopropilo, o ciclobutilo; o
- (d) R^{3a} representa isopropilo.

Otros aspectos particulares más del compuesto de Fórmula I(c) están proporcionados por compuestos en los que:

- (a) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), NH-alquilamina (C_1-C_4), N,N-dialquilamina (C_1-C_6), $NHSO_2CH_3$, o $COOCH_3$;
- (b) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por ciano, halo, alquilo (C_1-C_4), o alcoxi (C_1-C_4);
- (c) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por ciano, flúor, metilo, o metoxi;
- (d) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por ciano, flúor, metilo, o metoxi;
- (e) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo ciano;
- (f) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo flúor;
- (g) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo; o
- (h) R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo metoxi.

Como un aspecto especialmente particular, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula I(a), en el que

R^1 representa ciano, halo, o $CH=NOCH_3$;

R^3 representa $NHCOR^{3a}$;

R^{3a} representa alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), ciclopropilo, o NH-alquilamina (C_1-C_4); y

R^4 representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por amino, metilo, etilo, isopropilo, y flúor, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Como uno de los aspectos más particulares, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula I(a), en el que

R^1 representa ciano o $CH=NOCH_3$;

R^3 representa $NHCOR^{3a}$;

R^{3a} representa metilo, etilo, isopropilo, o ciclopropilo; y

R^4 representa un grupo piridina, tiazol, o pirazina opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por amino, metilo y flúor, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Como aún otro aspecto especialmente particular, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula I(b), en el que

R^1 representa ciano, halo, o $CH=NOCH_3$;

R^2 representa hidrógeno;

R^3 representa $NHCOR^{3a}$;

R^{3a} representa alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), ciclopropilo, o NH-alquilamina (C_1-C_4); y

ES 2 339 480 T3

R⁴ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, metilo, flúor, y cloro, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

5 Como el aspecto más especialmente particular, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula I(b), en el que

R¹ representa ciano o CH=NOCH₃;

R² representa hidrógeno;

10 R³ representa NHCOR^{3a};

R^{3a} representa metilo, etilo, isopropilo, o ciclopropilo; y

15 R⁴ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por ciano, metilo, y flúor, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Como aún otro aspecto especialmente particular, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula I(c), en el que

20 R¹ representa un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piradazinilo, y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, metilo, y flúor;

25 R^{3a} representa alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), ciclopropilo, o NH-alquilamina (C₁-C₄); y

R⁴ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, metilo, flúor, y cloro, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

30 Como uno de los aspectos más particulares, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula I(c), en el que

35 R¹ representa un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piradazinilo, y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por amino, metilo, y flúor;

R^{3a} representa metilo, etilo, isopropilo, o ciclopropilo; y

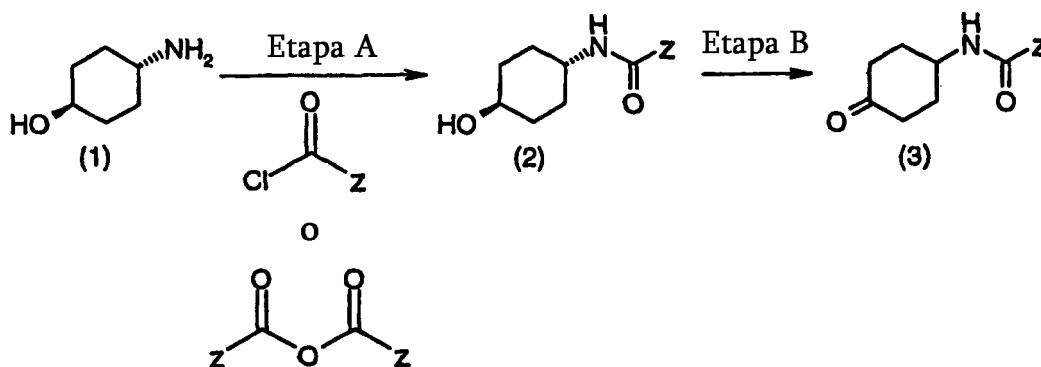
40 R⁴ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por ciano, metilo, y flúor, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Además, se entenderá que uno de los aspectos más particulares de la presente invención está proporcionado por los compuestos de Fórmula I, Fórmula I(a), Fórmula I(b) y Fórmula I(c) que se dan como ejemplo en el presente documento. Además, los procedimientos, los usos y las composiciones que comprenden los compuestos de Fórmula I, Fórmula I(a), Fórmula I(b) y Fórmula I(c) que se dan como ejemplo en el presente documento son también uno de los aspectos más particulares de la invención.

50 Todos los compuestos de la presente invención pueden prepararse por medios químicos, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas que se presentan en los Esquemas y/o en las Preparaciones y Ejemplos a continuación. Sin embargo, el siguiente análisis no pretende de ningún modo ser limitante del ámbito de la presente invención. Por ejemplo, las etapas sintéticas específicas para cada una de las rutas descritas pueden combinarse de diferentes maneras, o conjuntamente con etapas de esquemas diferentes, para preparar otros compuestos de Fórmula I.

55 Todos los sustituyentes, a menos que se indique de otra manera, son como se definieron anteriormente. Los reactivos y materiales de partida están disponibles fácilmente para el experto en la técnica. Por ejemplo, un experto en la técnica puede preparar determinados reactivos o materiales siguiendo los procedimientos dados a conocer en Khanna, I.K., y col., J. Med. Chem. (2000) 43, 3168-3185; Erlenmeyer, H., y col. Helv. Chim. Acta (1944), 27, 1437-1438; McElhinney, R.S., y col., J. Med. Chem. (1998) 41, 5265-5271; Yang, L., y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999) 9, 1761-1766; Hermitage, S. A., Cardwell, K. S., Chapman, T., Cooke, J. W. B., Newton, R., Org. Process Res. Dev., (2001) 5(1), 37-44; R Frenette y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., (1999) 9(16) 2391-2396; Campaigne, E., Thompson, R. L., Van Werth, J. E., Journal of Medicinal & Pharmaceutical Chemistry, (1959) 1, 577-600; Kikelj, D. and Urleb; U., Science of Synthesis, (2002) 11, 627-833; Tsunoda, T., y col., Tetrahedron Lett. (1996) 37, 2459-2462. Un experto en la técnica puede preparar tetrahidrocarbazoles usando la síntesis de indoles de Fischer según está resumida por Hughes, OPPI (1993), 25(6), 607-632. Pueden encontrarse otros reactivos, materiales de partida o procedimientos útiles en el documento WO99/55302. Otros reactivos y materiales de partida necesarios pueden producirse por medio de procedimientos que se seleccionan de técnicas convencionales de química orgánica y heterocíclica, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos de estructura similar, y los procedimientos descritos en Ejemplos a continuación, incluidos los procedimientos nuevos.

Esquema I



En el Esquema I, Etapa A, un cloruro o anhídrido de ácido, tal como anhídrido isobutírico se hace reaccionar con un trans-4-aminociclohexanol (1) sustituido o insustituido y trietilamina en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano o dioxano aproximadamente a una temperatura de 0 a 50°C durante aproximadamente 10 a 48 horas. El producto amida de fórmula (2) (en el que Z representa por ejemplo un alquilo pequeño, tal como isopropilo, o cicloalquilo, O-Bn, o alcoxi) puede aislarse diluyendo con agua y lavando con éter dietílico para eliminar los subproductos. La amida (2) puede a continuación salificarse por adición de cloruro de sodio y extraerse con diclorometano. Además, la amida (2) que forma un precipitado en la fase acuosa puede aislarse por filtración.

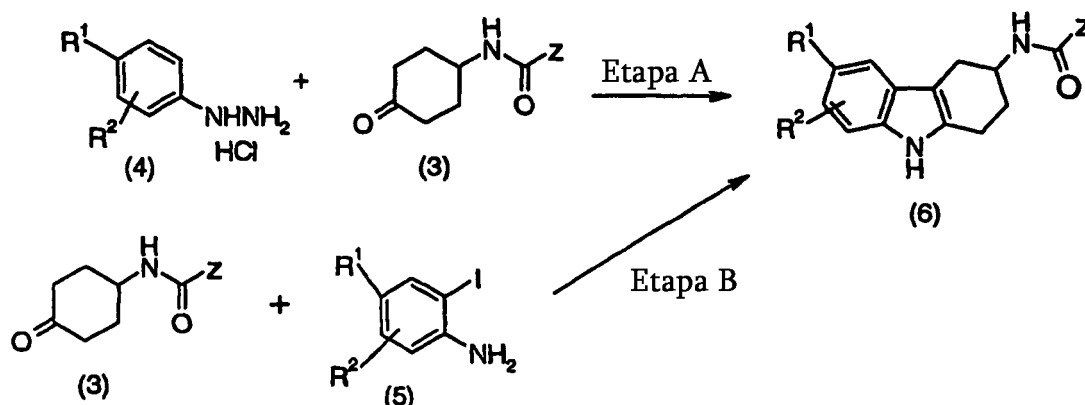
Otro procedimiento de preferencia para llevar a cabo la Etapa A utiliza una base inorgánica tal como carbonato de potasio en un disolvente prótico tal como metanol con un cloruro de ácido, siendo de preferencia cloruro de ciclopropilcarbonilo. La reacción se lleva a cabo aproximadamente a una temperatura de 0 a 50°C durante aproximadamente 10 a 48 horas. El producto puede aislarse por concentración de la reacción y resuspensión en metanol/cloruro de diclorometano para eliminar las sales inorgánicas.

En el Esquema I, Etapa A, en el que el producto (2) tiene Z = O-bencilo, el procedimiento de preferencia es el de Janda, K. D. y Ashley, J. A. Synth. Comm. (1990) 20, 1073-1082.

En el Esquema I, Etapa B, se oxida un derivado de fórmula (2) a una cetona de fórmula (3) usando un agente oxidante tal como clorocromato de piridinio en un disolvente inerte tal como diclorometano y agitando a una temperatura de aproximadamente 0 a 50°C durante aproximadamente 10 a 48 horas. Se mezcla la reacción con una gran cantidad de sílice y se filtra a través de una almohadilla de sílice eluyendo con un disolvente adecuado tal como diclorometano y acetato de etilo/hexano para obtener una cetona amida cíclica de fórmula (3).

Como alternativa, en particular cuando Z = O-bencilo, una oxidación de Swern es el procedimiento de preferencia para obtener la cetona de fórmula (3). La oxidación de Swern usa condiciones muy conocidas por los expertos en la técnica, tales como el tratamiento con cloruro de oxalilo en presencia de DMSO en un disolvente inerte tal como diclorometano a una temperatura de aproximadamente -80 a -60°C durante aproximadamente 1 a 2 horas, seguido por el tratamiento con trietilamina a -80°C hasta temperatura ambiente durante aproximadamente 1 a 24 horas. El producto se aísla usando técnicas de extracción convencionales.

Esquema II



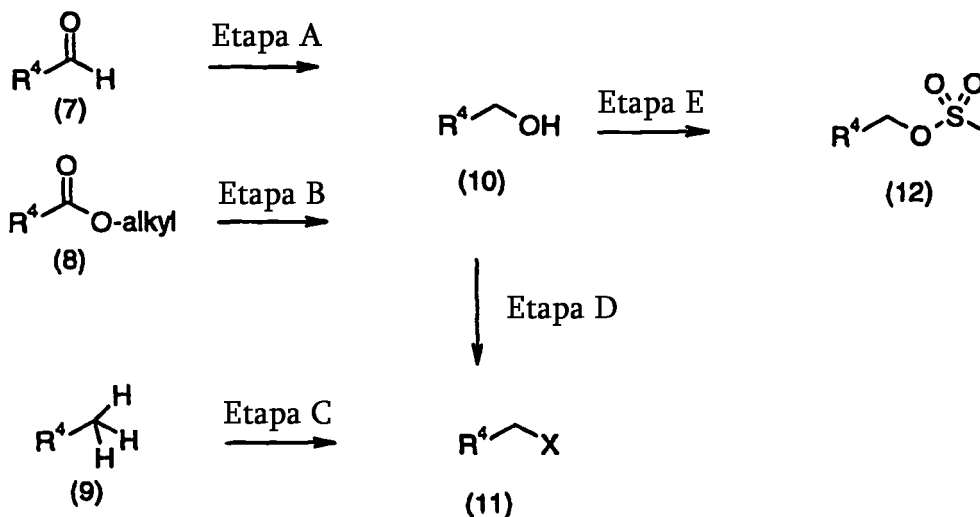
En el Esquema II, Etapa A, una sal de fenilhidrazina (por ejemplo la sal clorhidrato) de fórmula (4), se hace reaccionar con una cetona cíclica de fórmula (3) en una síntesis de indoles de Fischer para proporcionar un tetrahydrocarbazol de fórmula (5). La hidrazina y la cetona se hacen reaccionar en etanol saturado con cloruro de hidrógeno gas a reflujo durante aproximadamente 10 a 48 horas y se aísla usando técnicas de tratamiento acuoso convencionales. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo sin cloruro de hidrógeno gas simplemente usando una sal clorhidrato de fenilhidrazina de fórmula (4) con una cetona de fórmula (3) en etanol a una temperatura de aproximadamente 50 a 85°C durante aproximadamente 10 a 72 horas. En aún otro procedimiento pueden hacerse reaccionar una sal clorhidrato de fenilhidrazina de fórmula (4) y una cetona de fórmula (3) como una mezcla heterogénea agitada de manera enérgica en agua y ácido clorhídrico concentrado a una temperatura de aproximadamente 80 a 100°C durante aproximadamente 4 a 8 horas como se describe esencialmente en la Patente de EEUU N° 6.359.146B1. El tetrahydrocarbazol puede aislarse a continuación por filtración. Usando aún otra variación, se agitan cloruro de acetilo y etanol absoluto a 0°C hasta temperatura ambiente durante aproximadamente 1 a 2 horas. A continuación se añade una sal clorhidrato de fenilhidrazina de fórmula (4) y una cetona de fórmula (3) al etanol/HCl y se somete a reflujo durante aproximadamente 10 a 72 horas.

Un experto en la técnica reconocerá que las fenil hidrazinas de fórmula (4) pueden obtenerse a partir de la correspondiente anilina por medio de tratamiento con ácido nitroso para formar la sal de diazonio, seguido por la reducción con cloruro de estaño (II).

El aislamiento del derivado de tetrahydrocarbazol de fórmula (6) se lleva a cabo añadiendo agua directamente y filtrando el precipitado resultante o utilizando técnicas convencionales de tratamiento acuoso y extracción con un disolvente orgánico. Los enantiómeros (R) y (S) de los tetrahydrocarbazoles de fórmula (6) se obtienen por cromatografía quiral usando técnicas convencionales comunes para los expertos en la técnica. Los enantiómeros se usan en las reacciones posteriores como se describe en el Esquema III hasta el Esquema VIII.

En el Esquema II, Etapa B, pueden obtenerse los tetrahydrocarbazoles de fórmula (6) por una reacción de anulación catalizada con paladio entre una cetona cíclica de fórmula (3) y una yodoanilina de fórmula (5) como se describe en general en Chen, C., y col., J. Org. Chem. (1997), 62, 2676-2677. La cetona y la yodoanilina se hacen reaccionar en un disolvente inerte tal como dimetilformamida en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio y una base amina tal como 1,4-diazobis(2,2,6,6-tetrametilpiperidina) (DABCO). La reacción se calienta bajo condiciones anhidras a una temperatura de aproximadamente 80 a 150°C durante 6 a 48 horas. El producto puede aislarse por medio de técnicas de extracción comunes y se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Esquema III



En el Esquema III, Etapa A, se reduce un aldehído de fórmula (7) a un alcohol de fórmula (10). Los expertos en la técnica conocen bien una gran variedad de procedimientos para reducir aldehídos y pueden encontrarse en el texto de R.C. Larock en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, páginas 528 - 534. El procedimiento de preferencia es la reducción con borohidruro de sodio en etanol o metanol a temperatura ambiente hasta 60°C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas.

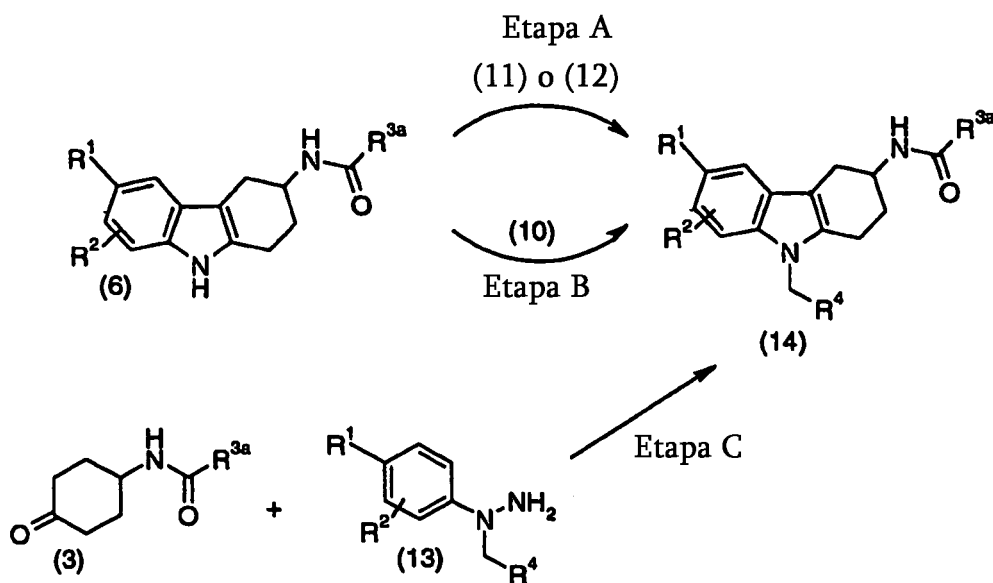
Como alternativa, según se muestra en el Esquema III, Etapa B, el alcohol se obtiene por reducción de un éster de fórmula (8). Los expertos en la técnica conocen numerosos procedimientos para reducir ésteres carboxílicos y pueden encontrarse en el texto de R.C. Larock en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, páginas 549-551. El procedimiento de preferencia es la reducción con borohidruro de litio en un disolvente aprótico tal como tetrahydrofurano o dioxano a temperatura ambiente a temperatura de reflujo durante aproximadamente 1 a 48 horas.

En el Esquema III, Etapa C, un compuesto de fórmula (9), en el que R^4 es arilo o heteroarilo, se halogena para proporcionar un haluro de alquilo de fórmula (11). El compuesto de fórmula (9) se trata con un iniciador por radicales libres tal como peróxido de benzoílo o 1,1'-azobisisobutironitrilo o 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) en tetracloruro de carbono con N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida bajo irradiación desde una luz UV. El procedimiento de preferencia es el tratamiento con 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) y N-bromosuccinimida aproximadamente a temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del tetracloruro de carbono, durante aproximadamente 4 a 48 horas. A continuación puede purificarse el producto usando técnicas convencionales tales como la filtración de los componentes insolubles, seguida por cromatografía en gel de sílice.

En el Esquema III, Etapa D, se convierte un alcohol de fórmula (10) a un haluro de alquilo de fórmula (11), en el que X representa, por ejemplo, Br o Cl, siendo el Br de preferencia. Los expertos en la técnica conocen una diversidad de procedimientos para esta transformación tales como el siguiente: bromuro de hidrógeno al 47% en ácido acético, dibromotrifetilfosforano con trietilamina, cloruro de tionilo, tribromuro de fósforo, N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida con sulfuro de metilo, o bromuro de acetilo. El procedimiento de preferencia es el tratamiento con bromuro de acetilo a -78°C hasta 50°C siendo la temperatura de preferencia de 0°C hasta temperatura ambiente, durante aproximadamente 1 a 48 horas. El producto se aísla usando un tratamiento de acetato de etilo, bicarbonato de sodio y puede purificarse por medio de técnicas convencionales tales como la cromatografía en gel de sílice. Otro procedimiento de preferencia es el tratamiento del alcohol con cloruro de tionilo aproximadamente a 0°C durante 30 minutos a 4 horas para dar un haluro de alquilo de fórmula (II), en el que X representa Cl.

Como alternativa, en el Esquema III, Etapa E, se convierte un alcohol de fórmula (10) a un éster de ácido metilsulfónico de fórmula (12). El alcohol se combina con una base orgánica tal como trietilamina o diisopropilietilamina y se trata con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente inerte tal como diclorometano. La reacción se mantiene a 0°C hasta temperatura ambiente durante 15 minutos a 4 horas. El producto se aísla por medio de técnicas de extracción conocidas por los expertos en la técnica.

Esquema IV



En el Esquema IV, Etapa A, se alquila un tetrahydrocarbazol de fórmula (6) con un agente alquilante fórmula (11) en el que X es bromuro o cloruro, o con un agente de fórmula (12) para dar un tetrahydrocarbazol N-sustituido de fórmula (14). El anión del tetrahydrocarbazol se genera en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, tetrahydrofurano, dioxano, o tolueno con una base tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, bis(trimetilsilil)amida de potasio o de sodio, o carbonato de cesio. Los disolventes preferidos son dimetilformamida y tetrahydrofurano siendo las bases de preferencia el hidruro de sodio y bis(trimetilsilil)amida de potasio. Tras aproximadamente 10 a 60 minutos de tratamiento con la base, se trata el anión con un haluro de bencilo, aproximadamente a -78 hasta 23°C y se continúa durante aproximadamente 4 a 48 horas. Cuando se usa carbonato de cesio, la base y el haluro de bencilo pueden añadirse directamente y se calienta la reacción durante aproximadamente 50 a 100°C durante aproximadamente 10 a 72 horas.

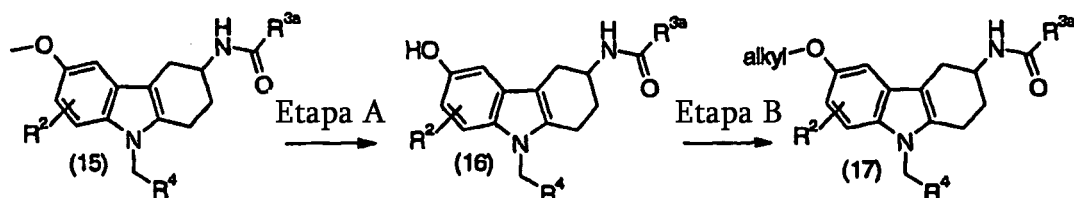
En el Esquema IV, Etapa B, se hace reaccionar un tetrahydrocarbazol de fórmula (6) con un alcohol de fórmula (10), en una reacción de Mitsunobu para proporcionar un tetrahydrocarbazol de fórmula (14). Los sistemas redox comunes, conocidos por los expertos en la técnica, tales como azodicarboxilato de dietilo (DEAD)/trifenilfosfina, N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (TMAD)/tributilfosfina o 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP)/tributilfosfina se usan

para efectuar la transformación, siendo el último el sistema redox de preferencia. El producto se aísla por evaporación del disolvente y disolución del material bruto en acetato de etilo/agua. La mezcla se eluye a través de un cartucho de extracción de fase sólida con acetato de etilo y a continuación puede purificarse usando técnicas convencionales tales como la cromatografía en gel de sílice.

Como alternativa, pueden usarse trialquilfosforanos estabilizados, tales como (ciano-metilen)tributilfosforano (CMBP) o (ciano-metilen)trimetilfosforano (CMMP) (preparados como se describe en Tsunoda, T., y col., *Tetrahedron Lett.* (1996) 37, 2459-2462) con alcoholes de fórmula (6) para preparar un tetrahidrocarbazol de fórmula (11) (véase Bobrun, A. and Casi, G., *Tetrahedron Lett.* (2002) 43, 2187-2190).

En el Esquema IV, Etapa C, se proporciona aún otra ruta para obtener tetrahidrocarbazoles de fórmula (14), en la que el tetrahidrocarbazol se produce con un grupo bencilo unido a la fenilhidrazina como en la fórmula (13). Se obtienen N-bencil-N-fenilhidrazinas como está descrito por Audrieth, L. F., Weisiger, J. R., Carter, H. E., *J. Org. Chem.* (1941) 6, 4177-420. La cetona de fórmula (3) y la N-bencil-N-fenilhidrazina de fórmula (13) se agitan en ácido acético a 50°C hasta temperatura de reflujo durante aproximadamente 1 a 24 horas. El producto se aísla por dilución con agua y extracción con benceno o tolueno y a continuación se purifica por recristalización.

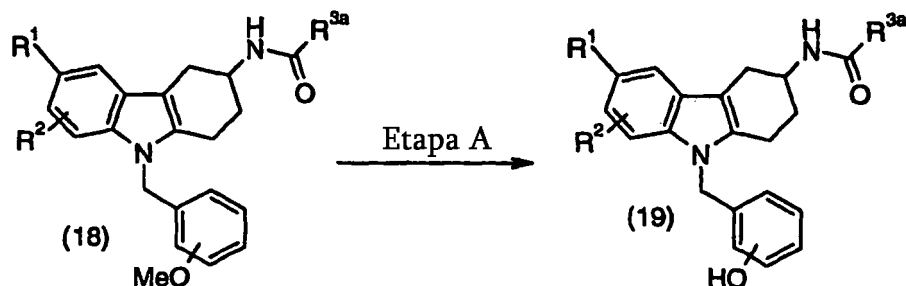
Esquema V



En el Esquema V, se desmetila un metoxi tetrahidrocarbazol de fórmula (15) para dar un fenol de fórmula (16). La conversión de un metoxi arilo a un fenol se lleva a cabo por una diversidad de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Estos incluyen: etanotiolato de sodio en DMF, HBr al 48% en ácido acético, clorhidrato de piridina puro a temperatura elevada, y tribromuro de boro. El metoxi tetrahidrocarbazol se trata de preferencia con tribromuro de boro en un disolvente inerte tal como diclorometano a una temperatura de 0 a 40°C durante aproximadamente 4 a 48 horas. El producto se aísla por evaporación de disolvente en presencia de metanol y puede purificarse por cromatografía en gel de sílice.

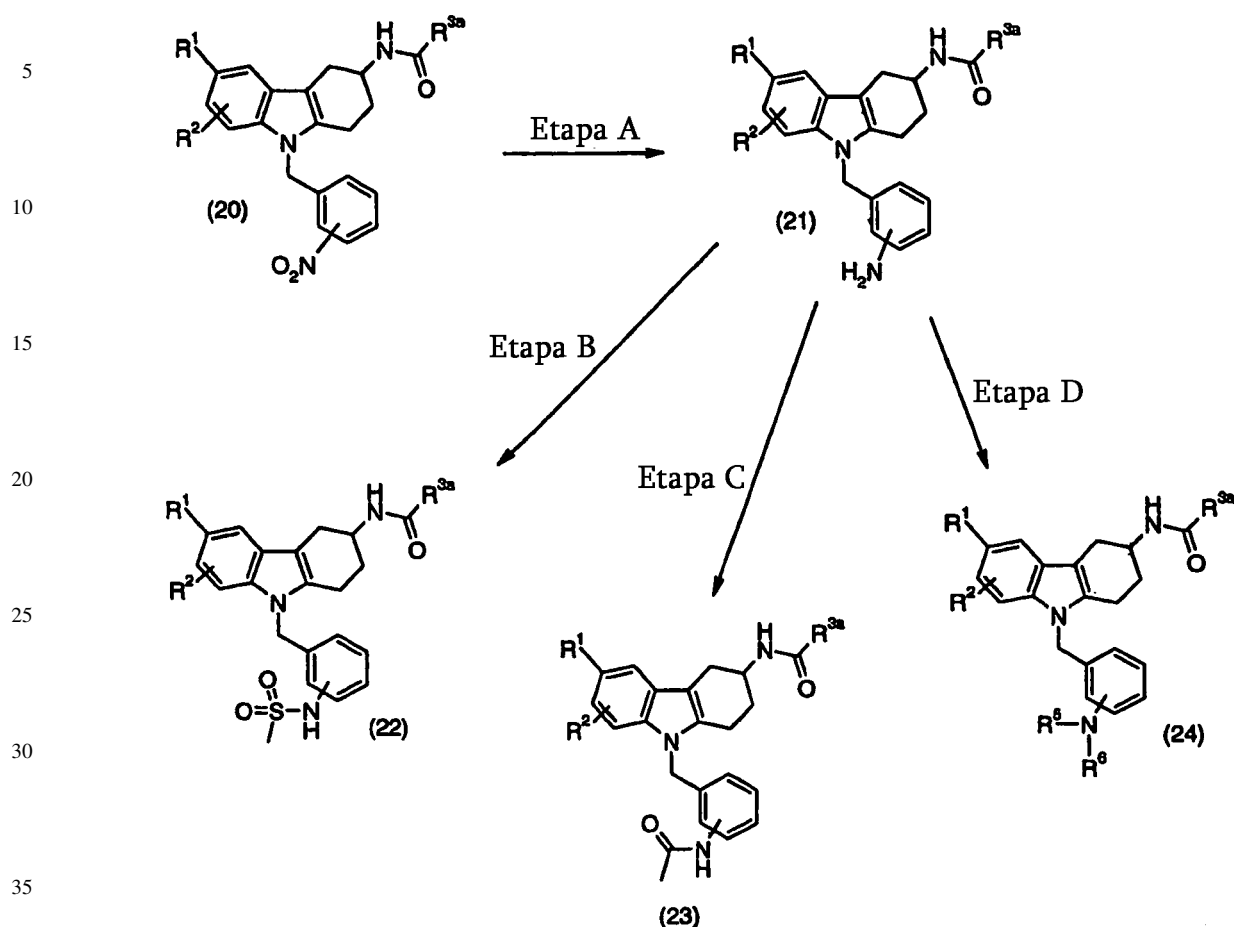
En el Esquema V, Etapa B, se alquila un fenol de fórmula (16) para dar un tetrahidrocarbazol de fórmula (17) usando un haluro de alquilo y una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidruro de sodio en un disolvente inerte tal como acetona, dimetilformamida o N-metilpirrolidinona. Las condiciones de preferencia usan carbonato de cesio o hidruro de sodio en dimetilformamida a temperatura ambiente hasta 50°C durante aproximadamente 4 a 48 horas. El producto se aísla por técnicas de extracción y puede purificarse por cromatografía en gel de sílice.

Esquema VI



En el Esquema VI, se convierte un metoxibencil tetrahidrocarbazol de fórmula (18) en un fenol de fórmula (19), una reacción que puede realizarse por una diversidad de procedimientos muy conocidos por los expertos en la técnica, según se describe en el Esquema V, Etapa A. El procedimiento de preferencia es el tratamiento con tribromuro de boro en un disolvente inerte tal como diclorometano a una temperatura de 0 hasta 40°C durante aproximadamente 4 a 48 horas. El producto se aísla por evaporación de disolvente en presencia de metanol o por técnicas de extracción comunes usando agua y un disolvente orgánico. La purificación se lleva a cabo por cromatografía en gel de sílice.

Esquema VII



En el Esquema VII, el grupo nitro se convierte además en aminas y derivados de aminas usando procedimientos químicos muy conocidos por los expertos en la técnica. De este modo, en el Esquema VII, Etapa A, se reduce un nitro bencil tetrahydrocarbazol de fórmula (20) a una anilina de fórmula (21). Hay una diversidad de procedimientos para reducir grupos arilnitro que son muy conocidos por los expertos en la técnica y pueden encontrarse en el texto de R.C. Larock en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, páginas 412-415. El procedimiento de preferencia es la reducción con cloruro de estaño (II) dihidrato en una mezcla de un disolvente prótico, tal como etanol, y ácido clorhídrico concentrado a una temperatura de 40 a 80°C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas. El producto se aísla volviendo la reacción alcalina con hidróxido de sodio y extrayendo con un disolvente orgánico. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Como alternativa, otro procedimiento de preferencia para realizar la reducción es con sulfuro de platino, al 5% en peso sobre carbono en un disolvente tal como metanol o etanol, en un agitador de Parr bajo hidrógeno a una presión de 3,7 atmósferas (55 psi). La hidrogenación se realiza a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 a 24 horas. El producto se aísla por técnicas de filtración comunes para los expertos en la técnica y se purifica por cromatografía en gel de sílice.

En el Esquema VII, Etapa B, la anilina de fórmula (21) puede convertirse en otros derivados, tales como la sulfonamida de fórmula (22). Se hace reaccionar la anilina con un cloruro de sulfonilo en un disolvente inerte tal como diclorometano o dimetilformamida con una base orgánica tal como piridina. La reacción se realiza a una temperatura de 0 a 40°C durante aproximadamente 4 a 48 horas. El producto puede aislarse por medio de técnicas de extracción comunes y se purificase por cromatografía en gel de sílice.

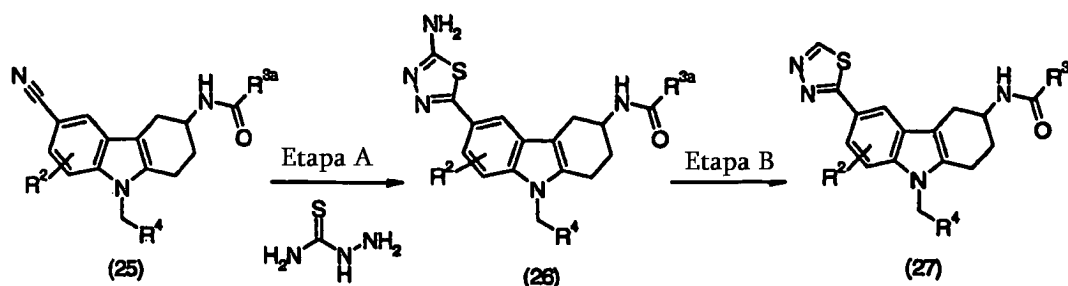
En el Esquema VII, Etapa C, se acila una anilina de fórmula (21) para formar una amida de fórmula (23). Se hace reaccionar la anilina con un cloruro de ácido en un disolvente inerte tal como diclorometano o tetrahydrofurano en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiltilamina. La reacción se realiza a una temperatura de 0 a 40°C durante aproximadamente 4 a 48 horas. El producto puede aislarse por medio de técnicas de extracción comunes y se purificase por cromatografía en gel de sílice.

En el Esquema VII, Etapa D, una anilina de fórmula (21) se convierte en una alquil amina de fórmula (24) (uno o ambos de R^5 y R^6 representan un grupo alquilo) en una aminación reductora. Los procedimientos para la aminación

reductora son muy conocidos por los expertos en la técnica y pueden encontrarse en el texto de R.C: Larock in "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, páginas 421-423. Un procedimiento de preferencia para obtener una alquilamina de fórmula (24) es la reacción con un aldehído en un disolvente inerte tal como tetrahydrofurano o dimetilformamida en presencia de triacetoxiborohidruro sodio y ácido acético. La reacción se calienta a 40 hasta 100°C durante 4 a 48 horas con cantidades adicionales de reactivos según necesidad. El producto puede aislarse por medio de técnicas de extracción comunes y se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Como alternativa, la reducción puede llevarse a cabo con cianoborohidruro de sodio en un disolvente inerte tal como acetonitrilo, dimetilformamida, o tetrahydrofurano. Puede usarse un alquil aldehído tal como formaldehído en exceso para obtener una dimetil anilina de fórmula (24) (R^5 y R^6 representan cada uno metilo). La reacción se realiza a temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente durante aproximadamente 4 a 48 horas. El producto puede aislarse por medio de técnicas de extracción comunes y se purifica por cromatografía en gel de sílice.

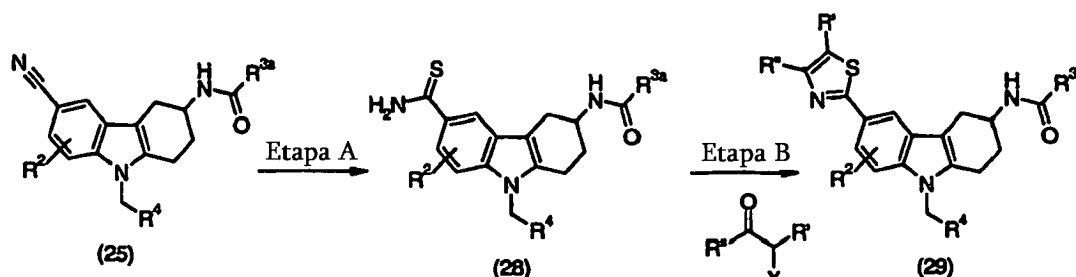
Esquema VIII



En el Esquema VIII, Etapa A, se cicla un nitrilo tetrahydrocarbazol, de fórmula (25) con tiosemicarbazida para dar un aminotiadiazol de fórmula (26). Se calienta el nitrilo y la tiosemicarbazida a una temperatura de aproximadamente 40 a 120°C durante aproximadamente 4 a 48 horas en un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético. Se vierte la mezcla de reacción en hidróxido de amonio diluido y se filtra el precipitado para obtener el producto (26). Como alternativa, el producto (26) se aísla por medio de técnicas de extracción convencionales y puede purificarse a continuación por cromatografía en gel de sílice.

En el Esquema IV, Etapa B, el aminotiadiazol puede desaminarse usando isoamilnitrito para dar un derivado de tiadiazol insustituido de fórmula (27). El aminotiadiazol (26) se trata con isoamilnitrito en un disolvente tal como dimetilformamida o N-metilpirrolidinona a temperatura ambiente hasta 100°C durante aproximadamente 0,5 a 16 horas. El producto se aísla usando técnicas de extracción convencionales con agua y acetato de etilo y puede purificarse por medio de cromatografía en gel de sílice.

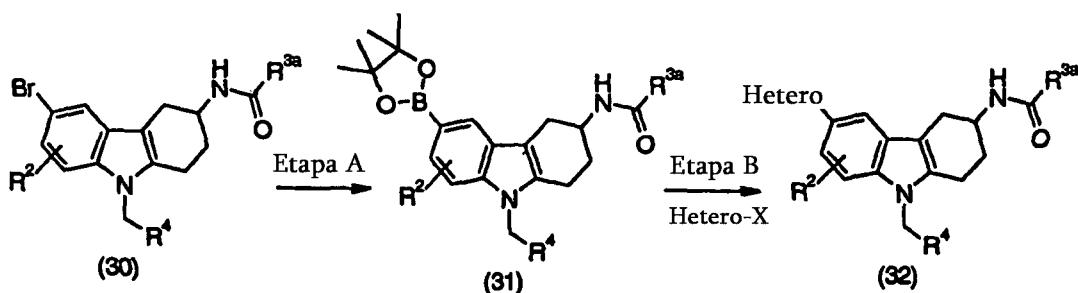
Esquema IX



En el Esquema IX, Etapa A, se convierte un nitrilo tetrahydrocarbazol de fórmula (25) en una tioamida primaria de fórmula (28). El nitrilo se trata con tioacetamida en ácido clorhídrico 4N en dioxano a reflujo durante aproximadamente 4 a 48 horas. La mezcla de productos se neutraliza con bicarbonato de sodio y el producto (28) se aísla por medio de técnicas convencionales, tales como la filtración.

En el Esquema V, Etapa B, se hace reaccionar una tioamida primaria fórmula (28) con una alfa halocetona en la que X representa Cl o Br y R^1 y R^2 representan cada uno independientemente, por ejemplo, H o alquilo, para proporcionar un tiadiazol de fórmula (29). Se trata la tioamida con la alfa halocetona en un disolvente tal como dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, tetrahydrofurano, dioxano, tolueno, etanol, o isopropanol a una temperatura de aproximadamente 50 a 120°C durante aproximadamente 4 a 48 horas. Tras enfriar se mezcla la reacción con agua y se recoge el precipitado. Como alternativa, el producto (29) puede aislarse por técnicas de extracción convencionales y se purifica por cromatografía en gel de sílice.

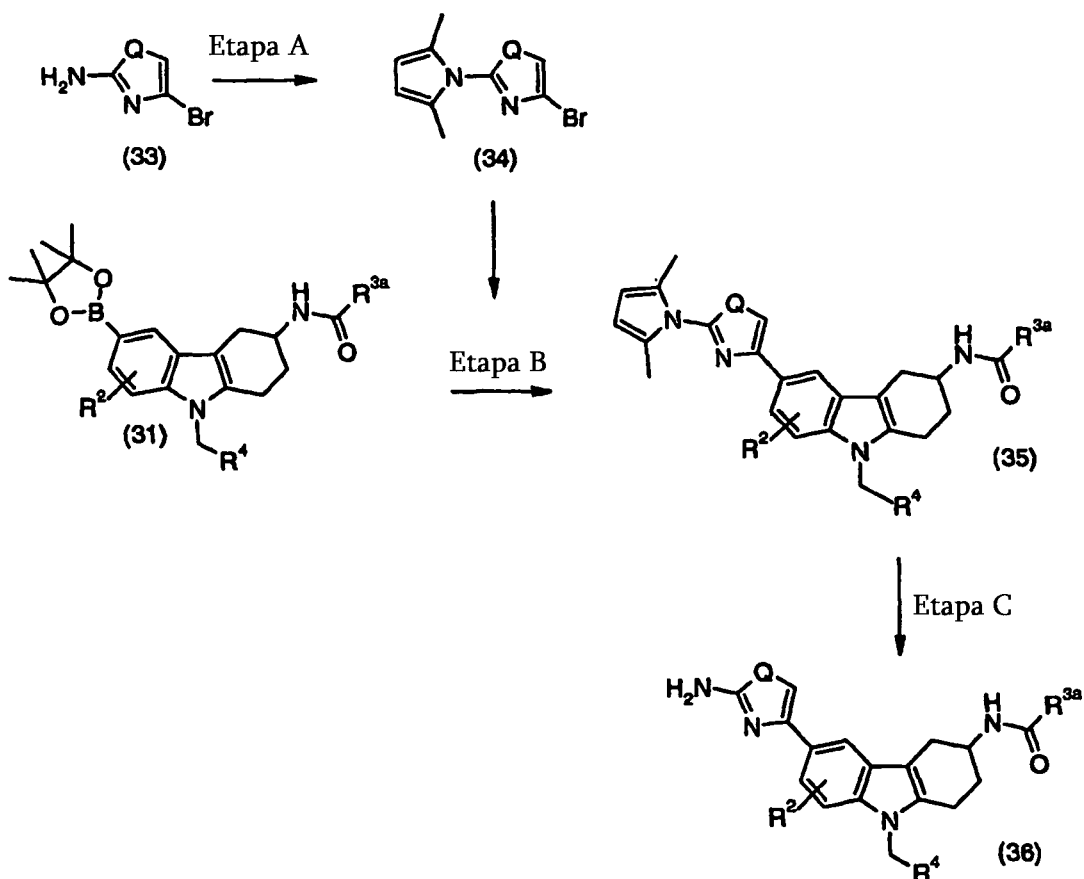
Esquema X



En el Esquema X, Etapa A, se hace reaccionar un bromotetrahydrocarbazol de fórmula (30), preparado por ejemplo, como se describe en los Esquemas II - IV, con un éster de boronato tal como bis(pinacolato)borano, un ligando de fosfina, tal como triciclohexilfosfina, un catalizador de paladio tal como tris(bencilidenacetona)dipaladio, y una base tal como acetato de potasio. Se usa un disolvente inerte tal como dimetilsulfóxido o dimetilformamida y se calienta la reacción bajo argón o nitrógeno a una temperatura de 50 a 120°C durante 4 a 48 horas. Se vierte la reacción en agua y se aísla usando técnicas de extracción convencionales. El producto puede purificarse a continuación eluyendo sobre alúmina neutra para proporcionar un éster de boronato de fórmula (31).

En el Esquema X, Etapa B, el éster de boronato de fórmula (31) se acopla a un haloheteroarilo insustituido o sustituido (Hetero-X, donde X representa un grupo halo y Hetero representa el heteroarilo insustituido o sustituido) usando una reacción de Suzuki con un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), y una base tal como carbonato de potasio 2M. Se usa un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, o dimetil éter de etilenglicol, siendo dioxano el de preferencia. La reacción se calienta bajo una atmósfera inerte de argón o nitrógeno a una temperatura de 50 a 120°C durante 4 a 48 horas. La reacción se vierte en agua y se aísla usando técnicas de extracción convencionales. El producto puede purificarse a continuación por cromatografía en gel de sílice para proporcionar un tetrahydrocarbazol sustituido con un heterocíclico de fórmula (32).

Esquema XI

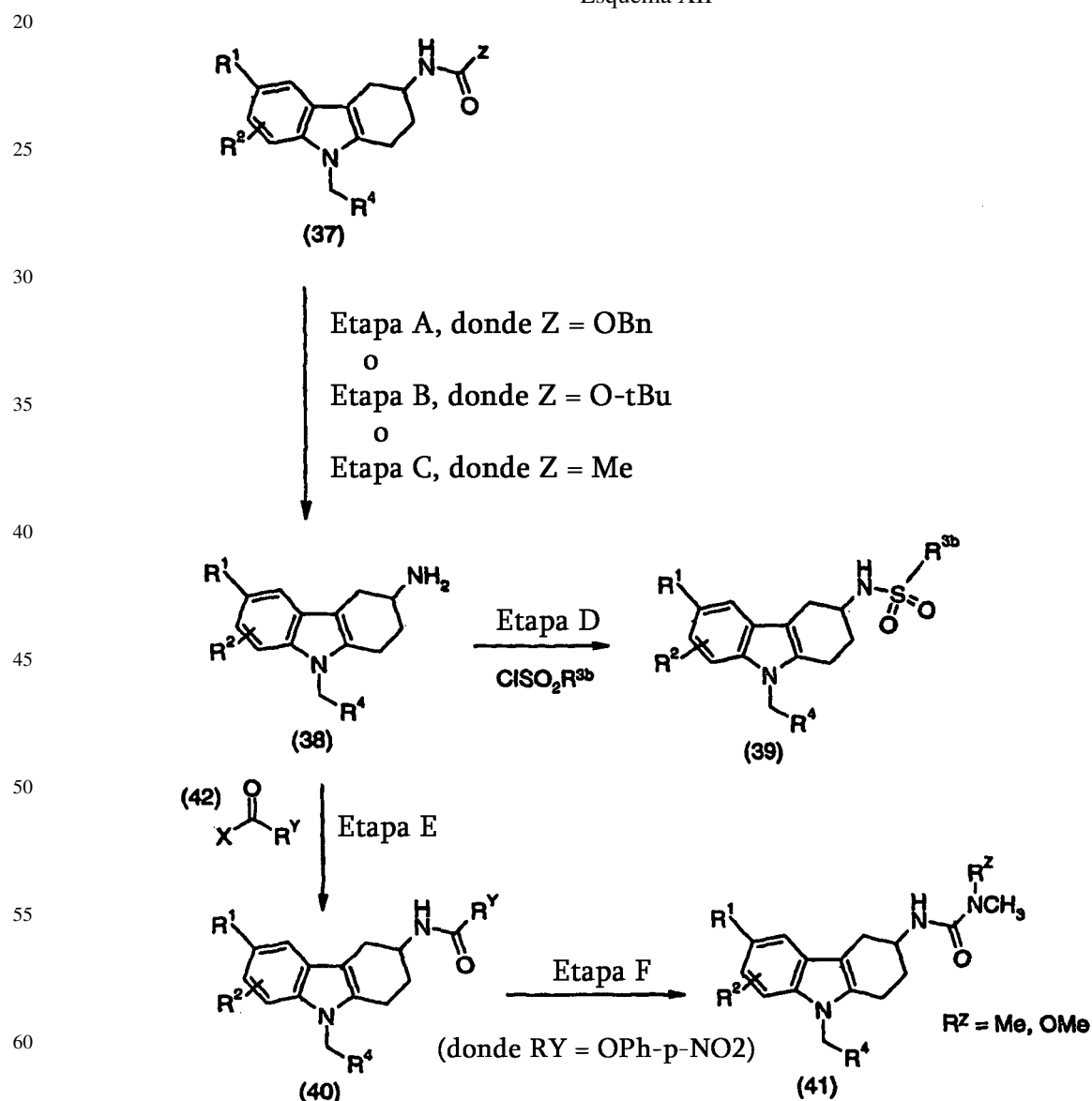


En el Esquema XI, Etapa A, se hace reaccionar un aminohaloheteroarilo de fórmula (33), en el que Q representa O, S, N, o CH=CH, con hexano-2,5-diona con carbonato de sodio y ácido acético en un disolvente inerte tal como benceno. Se somete la reacción a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 4 a 48 horas según un procedimiento similar al descrito por Macor, J. E., Chenard, B. L., Post, R. J. J. Org. Chem. (1994) 59, 7496-7498. Se concentra la reacción y el producto puede purificarse a continuación por cromatografía en gel de sílice para dar el heteroarilo con el amino protegido fórmula (34).

En el Esquema XI, Etapa B, el aminoheteroarilo protegido de fórmula (34) se acopla al éster de boronato de fórmula (31) usando condiciones como se describen esencialmente para el Esquema X, Etapa B, anterior para dar un tetrahidrocarbazol sustituido con heteroarilo de fórmula (35). Un catalizador de paladio de preferencia para esta reacción es el aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) diclorometano usando carbonato de sodio 2M en dioxano.

En el Esquema XI, Etapa C, se desprotege el heteroarilo protegido de fórmula (35) usando aproximadamente un exceso de diez veces de clorhidrato de hidroxilamina, trietilamina e hidróxido de sodio 1 molar en etanol bajo reflujo durante aproximadamente 4 a 48 horas. El producto se aísla usando técnicas de extracción convencionales para dar el tetrahidrocarbazol sustituido con aminoheteroarilo de fórmula (36).

Esquema XII



En el Esquema XII, Etapa A, se desprotege un tetrahidrocarbazol sustituido de fórmula (37), donde $Z = OBn$ para proporcionar el tetrahidrocarbazol sustituido con amina de fórmula (38). Las condiciones comunes de desprotección para eliminar un grupo carboxibencilo (CBZ) son muy conocidas por los expertos en la técnica y pueden encontrarse en el texto de T. W. Green y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1991,

335-338. Las condiciones de preferencia usan una mezcla de disolventes de etanol y tetrahidrofurano a temperatura ambiente con paladio al 5% o 10% sobre carbono bajo hidrógeno gas a presión atmosférica normal.

En el Esquema XII, Etapa B, se desprotege un tetrahidrocarbazol de fórmula (37), en el que la amida está protegida como un carbamato de terc-butilo (BOC) ($Z = O-t$ -butilo), para proporcionar el tetrahidrocarbazol sustituido con amina de fórmula (38). Las condiciones comunes de desprotección para eliminar un grupo BOC son muy conocidas por los expertos en la técnica y pueden encontrarse en el texto de T. W. Green y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1991, 328-330. Las condiciones de preferencia usan cloruro de hidrógeno 4N en dioxano a una temperatura de aproximadamente 0°C hasta temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos a 24 horas. El producto puede aislarse como la sal HCl por filtración.

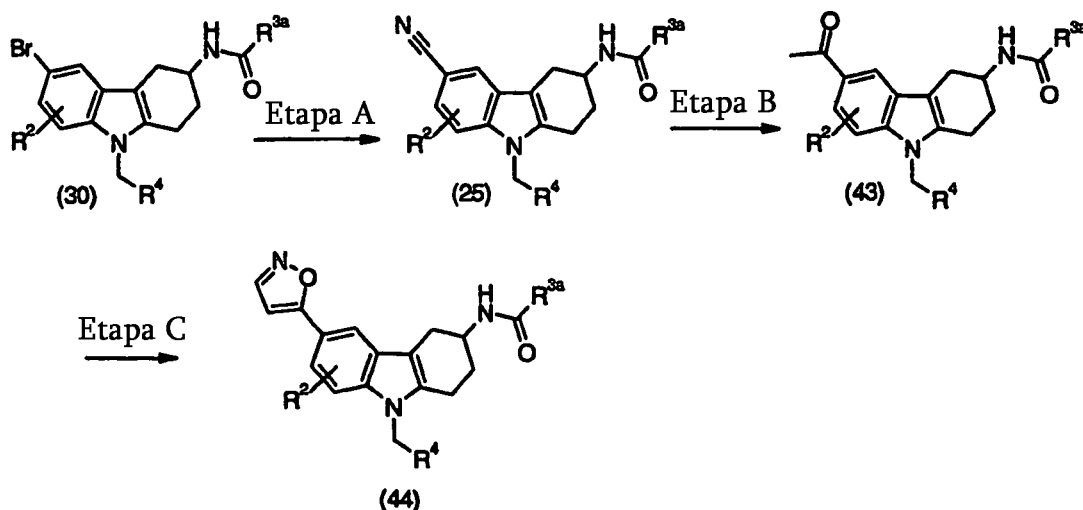
En el Esquema XII, Etapa C, se hidroliza un tetrahidrocarbazol de fórmula (37) en el que $Z = Me$ a un tetrahidrocarbazol sustituido con amina de fórmula (38) como la sal de ácido maleico. Se trata la amida con perlas de hidróxido de potasio en una mezcla de 2-metoxietanol y agua y se calienta a 90°C hasta la temperatura de reflujo durante aproximadamente 4 a 48 horas. El producto se aísla por eliminación del disolvente en vacío y extracción con agua y un disolvente orgánico. El producto se purifica por recristalización con ácido maleico para dar un compuesto de fórmula (38) como la sal de ácido maleico.

En el Esquema XII, Etapa D, se sulfonila una tetrahidrocarbazol amina de fórmula (38) para dar una sulfonamida de fórmula (39) por reacción con un haluro de sulfonilo o un cloruro de sulfamoilo. Se combina la amina libre o la sal de la amina con un exceso de una base de amina tal como trietilamina o diisopropilietilamina en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, dicloroetano o diclorometano. Se agita la reacción a una temperatura de 0 a 40°C durante 1 a 24 horas. El producto se aísla por medio de técnicas de extracción comunes y puede purificarse por medio de recristalización o por cromatografía en gel de sílice.

En el Esquema XII, Etapa E, se acila una tetrahidrocarbazol amina de fórmula (38) con un compuesto de estructura (42) (en el que X representa halógeno y R^Y representa, por ejemplo, R^{3a} o $OPh-p-NO_2$) para dar una amida de fórmula (40). Los expertos en la técnica reconocen que hay una gran cantidad de procedimientos para acilar aminas usando ácidos carboxílicos. Tales procedimientos son muy conocidos por los expertos en la técnica y pueden encontrarse en el texto de R.C. Larock in "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, páginas 972 - 976. El procedimiento de preferencia para obtener un tetrahidrocarbazol de fórmula (40) es por acilación con un cloruro de ácido (X representa, por ejemplo Cl), un cloruro de carbamoilo, o un clorofornato usando condiciones muy conocidas por los expertos en la técnica. Se combina la amina libre o la sal de la amina con un exceso de una base de amina orgánica tal como trietilamina o diisopropilietilamina en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, dicloroetano o diclorometano, N-metilpirrolidinona, o N,N-dimetilformamida, o una de sus mezclas. Se agita la reacción a una temperatura de 0 a 40°C durante 1 a 72 horas. El producto se aísla por medio de técnicas de extracción comunes y puede purificarse por medio de recristalización o por cromatografía en gel de sílice.

En el Esquema XII, Etapa F, se hace reaccionar una tetrahidrocarbazol amina de fórmula (39), en la que R^Y representa $O-Ph-p-NO_2$ (p-nitrofeniloxi) con una alquilamina o una N,O-dialquilhidroxiamina para dar tetrahidrocarbazol ureas de fórmula (41). Se combina el p-nitrofenilcarbarnato con un exceso de una base de amina orgánica tal como trietilamina o diisopropilietilamina en un disolvente aprótico inerte tal como tetrahidrofurano, dioxano, N-metilpirrolidinona, o N,N-dimetilformamida. El procedimiento de preferencia usa tetrahidrofurano con la sal clorhidrato de metilamina de N,O-dimetilhidroxilamina a una temperatura de 0 a 60°C durante aproximadamente 1 a 48. El producto se aísla por medio de técnicas de extracción comunes y puede purificarse por medio de recristalización o por cromatografía en gel de sílice.

Esquema XIII

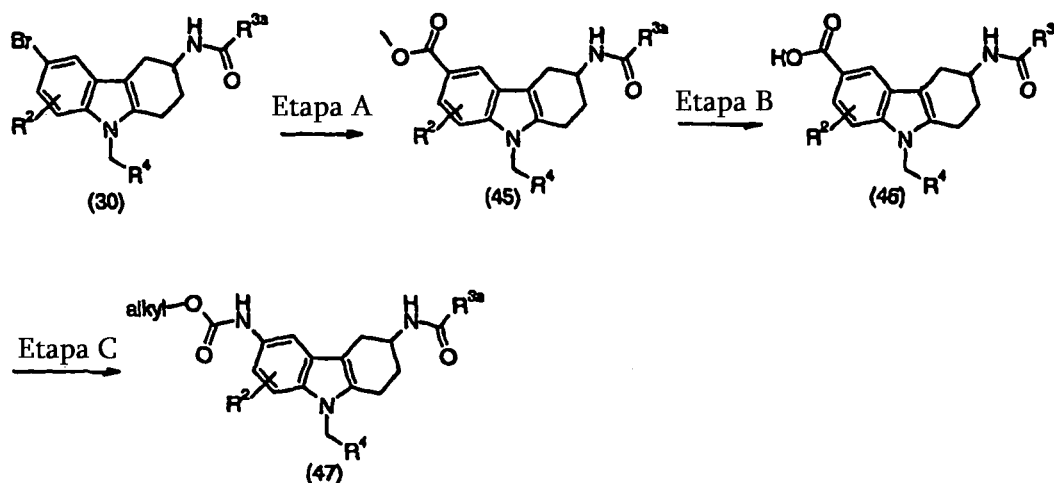


En el Esquema XIII, Etapa A, un bromo tetrahydrocarbazol de fórmula (30) se convierte en un nitrilo tetrahydrocarbazol de fórmula (25). Se trata el bromuro con 1 a 5 equivalentes de cianuro de cobre (I) y 1 a 5 equivalentes de yoduro de cobre (I) a una temperatura de 70-150°C en un disolvente inerte tal como 1-metil-2-pirolidinona durante aproximadamente 1 a 5 días. El producto se aísla usando técnicas de extracción con acetato de etilo y agua con etilendiamina para eliminar las sales de cobre. El producto puede purificarse a continuación por cromatografía en gel de sílice.

En el Esquema XIII, Etapa B, un nitrilo tetrahydrocarbazol de fórmula (25) se convierte en un acetil tetrahydrocarbazol de fórmula (43) por medio de una reacción de Grignard con haluro de metil magnesio. El nitrilo se trata, de preferencia con bromuro de metil magnesio en un disolvente inerte tal como éter dietílico o tetrahydrofurano. El procedimiento de preferencia usa tetrahydrofurano a una temperatura de 0 a 50°C durante aproximadamente 1 a 24 horas. La reacción se extingue con un alcohol, tal como metanol, se eliminan los sólidos y se concentra el filtrado. El material se trata ácido clorhídrico 1N/tetrahydrofurano a reflujo durante aproximadamente 1 a 5 horas. Se añade un disolvente orgánico inmiscible con agua, tal como acetato de etilo, y se desecha el precipitado resultante dejando el producto.

En el Esquema XIII, Etapa C, un acetil tetrahydrocarbazol de fórmula (43) se convierte en el tetrahydrocarbazol sustituido con isoxazol de fórmula (44). Se trata el acetilo puro con dimetilacetal de dimetilformamida a una temperatura de 80 a 100°C durante aproximadamente 12 horas a 4 días. Tras concentrar, se trata la enamina intermedia con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente inerte tal como dioxano o THF a una temperatura de temperatura ambiente a 50°C durante aproximadamente 30 minutos a 12 horas. Se añade agua y se recoge el isoxazol de fórmula (44) por filtración.

Esquema XIV

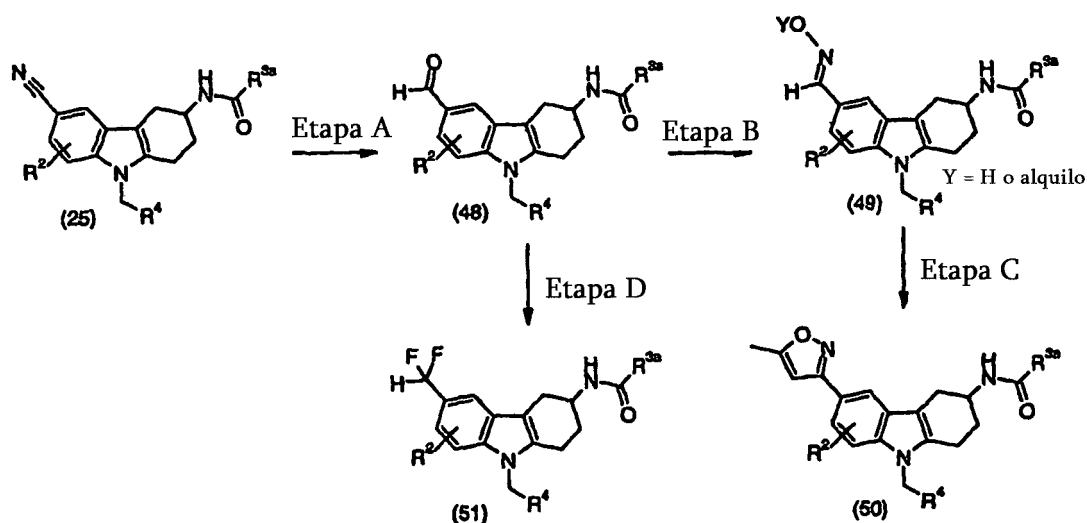


En el Esquema XIV, Etapa A, se carbonila un bromo tetrahydrocarbazol de fórmula (30) para proporcionar un tetrahydrocarbazol sustituido con éster de fórmula (45). Se combina el bromuro con una sal acetato tal como acetato de sodio en un disolvente alcohólico tal como metanol en presencia de un catalizador de paladio bajo una atmósfera de monóxido de carbono. El procedimiento de preferencia usa el aducto dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno] paladio (II) diclorometano en un reactor de Parr con el recipiente de reacción cargado con 3,7 atmósferas (55 psi) de monóxido de carbono a una temperatura de 50 a 100°C durante aproximadamente 4 a 48 horas. El producto puede aislarse directamente por cromatografía en gel de sílice.

En el Esquema XIV, Etapa B, se hidroliza un tetrahydrocarbazol sustituido con éster de fórmula (45) a un ácido de fórmula (46). Los expertos en la técnica reconocerán que la hidrólisis de ésteres es una transformación orgánica común y que hay numerosos procedimientos para llevar a cabo esta reacción tales como diversas bases inorgánicas acuosas. Los procedimientos específicos para hidrolizar metilésteres pueden encontrarse en T. W. Green y P. G. M. Nuts, "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley & Sons, Inc., 2ª edición, 1991, páginas 231-234. El procedimiento de preferencia usa un exceso de hidróxido de litio en una mezcla de disolventes de agua, un disolvente prótico, tal como metanol, y un disolvente orgánico inerte inmiscible con agua tal como tetrahydrofurano. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas. El producto se aísla por medio de técnicas de extracción comunes, tales como la acidificación seguida por extracción con un disolvente orgánico.

En el Esquema XIV, Etapa C, se convierte el tetrahydrocarbazol sustituido con ácido de fórmula (46) en un carbamato de fórmula (47) usando una transposición de Curtius. Las transposiciones de Curtius son muy conocidas por los expertos en la técnica y hay numerosos protocolos para llevar a cabo esta transformación según se encuentran en el texto de R.C. Larock en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, páginas 431-432. El procedimiento de preferencia usa un reactivo de transferencia de azidas, tal como difenilfosforilazida y una base de amina orgánica, tal como trietilamina en un disolvente aromático inerte, tal como benceno o tolueno. La reacción se realiza a una temperatura de 50°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente durante aproximadamente 4 a 24 horas para llevar a cabo la transposición para el isocianato. Se hace reaccionar el isocianato *in situ* con un alcohol, tal como metanol o etanol para proporcionar compuestos de fórmula (47). El producto se aísla y purifica usando técnicas de extracción comunes y cromatografía en gel de sílice.

Esquema XV



En el Esquema XV, Etapa A, se reduce un nitrilo tetrahydrocarbazol de fórmula (25) a un formil tetrahydrocarbazol de fórmula (48). Se trata el nitrilo con catalizador de aluminio-níquel en ácido fórmico al 90 a 95% a temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo durante aproximadamente 2 a 48 horas. El producto se aísla por adición de un disolvente prótico tal como metanol, seguida por filtración y concentración del filtrado. El residuo se purifica posteriormente por técnicas de extracción comunes tales como con disolución de bicarbonato de sodio y acetato de etilo para proporcionar el aldehído de fórmula (48).

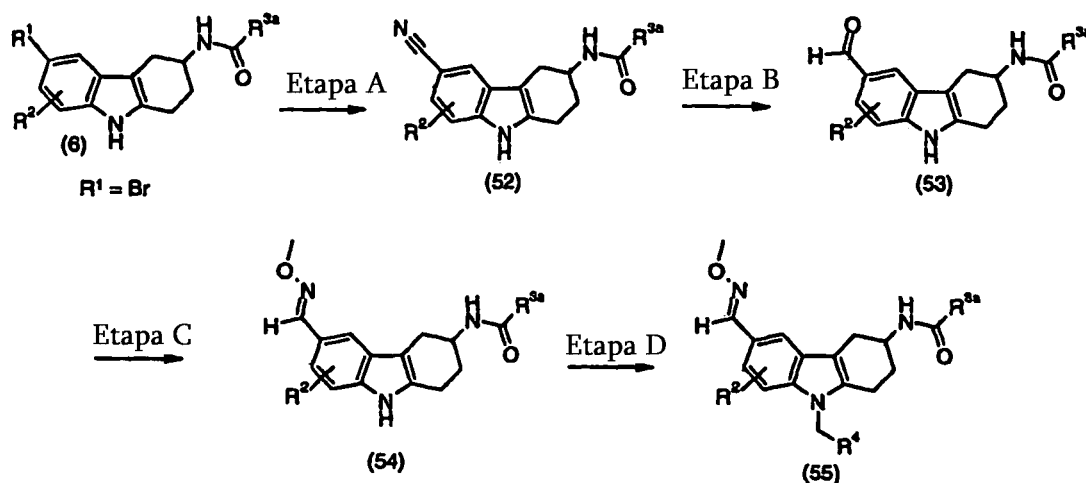
En el Esquema XV, Etapa B, se convierte un formil tetrahydrocarbazol de fórmula (48) por adición de hidroxilamina o alcoxiimina para dar una oxima de tetrahydrocarbazol de fórmula (49). Se trata el aldehído con la sal clorhidrato de hidroxilamina o metoxiimina en piridina a 0 hasta 100°C durante aproximadamente 2 a 48 horas. El producto se aísla usando técnicas de aislamiento y extracción comunes conocidas por los expertos en la técnica.

Como alternativa, la Etapa B se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica tal como hidróxido de sodio o de potasio. El aldehído de fórmula (48) se trata con hidroxilamina o alcoxiimina con hidróxido de sodio en un disolvente prótico tal como metanol o etanol acuoso, siendo el etanol acuoso el de preferencia, aproximadamente a temperatura ambiente hasta 50°C durante un período de aproximadamente 2 a 48 horas. El producto se aísla por medio de técnicas de extracción comunes y se purifica sobre gel de sílice.

En el Esquema XV, Etapa C, se oxida una oxima de fórmula (49), en la que $Y = H$, a un óxido de nitrilo y a continuación se hace reaccionar *in situ* en una cicloadición 1,3-dipolar con un alquino dipolarófilo tal como propino para dar un isoxazol tetrahydrocarbazol de fórmula (50). Los expertos en la técnica reconocerán que hay diversos reactivos que se usan para llevar a cabo la conversión de oximas a óxidos de nitrilo. Tales reactivos incluyen cloro, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, cloruro de nitrosilo o hipoclorito de sodio. El procedimiento de preferencia usa propino gas en una disolución con un disolvente tal como diclorometano con una disolución de hipoclorito de sodio o lejía. La reacción se lleva a cabo de preferencia en un tubo sellado a -30 hasta 50°C, siendo de preferencia a 23°C durante un tiempo de aproximadamente 1 a 48 horas. El producto puede aislarse y se purificase por técnicas comunes tales como la extracción y la cromatografía en gel de sílice.

En el Esquema XV, Etapa D, se convierte un formil tetrahydrocarbazol de fórmula (48) por medio de desoxo-fluoración en un difluorometil tetrahydrocarbazol de fórmula (51) usando un reactivo de fluoración nucleófilo. Los expertos en la técnica reconocerán que los reactivos de trifluoruro de dialquilaminoazufre, tales como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (Deoxofluor) se usan de manera habitual para introducir flúor en moléculas orgánicas. Las condiciones de preferencia usan de 5 a 25 equivalentes de Deoxofluor en un disolvente aprótico halogenado, tal como dicloroetano, pero de preferencia diclorometano, a una temperatura de 0 a 80°C durante 1 a 48 horas. El producto puede aislarse y se purifique por técnicas comunes tales como la neutralización con una base inorgánica y la extracción, seguidas por cromatografía en gel de sílice.

Esquema XVI

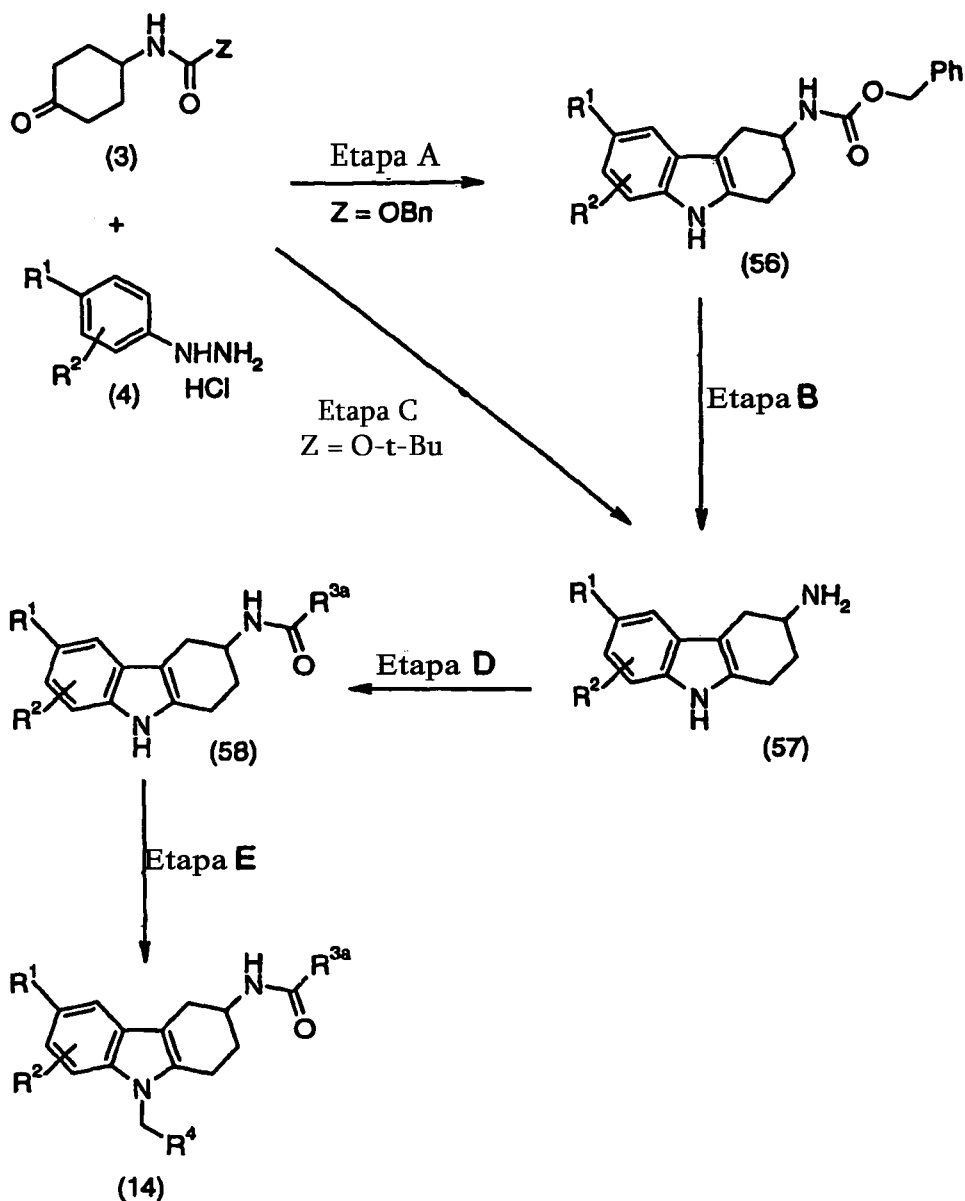


El Esquema XVI describe la síntesis en la que la funcionalización en R^1 tiene lugar antes de la alquilación en el nitrógeno del indol con $X-CH_2R^4$. En la Etapa A, un compuesto de fórmula (6), en el que $R^1 = Br$ se convierte en un nitrilo tetrahydrocarbazol de fórmula (52) usando las condiciones según se describen esencialmente para el Esquema XIII, Etapa A.

En el Esquema XVI, Etapa B, se reduce un nitrilo de fórmula (52) a un formil tetrahydrocarbazol de fórmula (53), usando las condiciones según se describen esencialmente en el Esquema XV, Etapa A.

En el Esquema XVI, Etapa C, se convierte un formil tetrahydrocarbazol de fórmula (53) por adición de metoxiamina, para dar una metoxima de tetrahydrocarbazol de fórmula (54), usando las condiciones según se describen esencialmente para el Esquema XV, Etapa B.

En el Esquema XVI, Etapa D, se alquila una metoxima de tetrahydrocarbazol de fórmula (54) para dar un tetrahydrocarbazol de fórmula (55), usando agentes alquilantes preparados según se describe en el Esquema III, y usando condiciones de alquilación según se describen esencialmente en el Esquema IV, Etapa A o como alternativa usando condiciones de Mitsunobu según se describe en el Esquema IV, Etapa B.



El Esquema XVII describe la síntesis en la que la reacción de indoles de Fischer se lleva a cabo con grupos protectores en la funcionalidad amina para proporcionar versatilidad en la secuencia sintética.

En el Esquema XVII, Etapa A, se hace reaccionar una sal de fenilhidrazina (por ejemplo la sal clorhidrato) de fórmula (4), con una cetona cíclica de fórmula (3), en la que $\text{Z} = \text{OBn}$, en una reacción de indoles de Fischer para proporcionar un tetrahydrocarbazol de fórmula (5). La hidrazina y la cetona se hacen reaccionar en ácido acético y se calienta a una temperatura de aproximadamente 60 a 110°C, durante aproximadamente 4 a 48 horas. El producto se aísla por eliminación del ácido acético bajo presión reducida y trituración del material en un disolvente inerte, de preferencia diclorometano. Tras la filtración, se concentra el filtrado y el material resultante se purifica usando técnicas convencionales tales como la recrystalización o la cromatografía en gel de sílice.

En el Esquema XVII, Etapa B, se desprotege un bencil carbamato de tetrahydrocarbazol de fórmula (56) para proporcionar el amino tetrahydrocarbazol de fórmula (57) usando las condiciones según se describen esencialmente para el Esquema XII, Etapa A.

Como alternativa, en el Esquema XVII, Etapa C, se obtiene un amino tetrahydrocarbazol de fórmula (57) directamente a partir de la reacción de indoles de Fischer de una fenilhidrazina sustituida de fórmula (4) con una cetona de fórmula (3), en la que $Z = O-t$ -butilo. El grupo protector de terc-butoxicarbonilo (BOC) se escinde bajo las condiciones ácidas de reacción. El procedimiento de preferencia usa 1 volumen de ácido clorhídrico concentrado y 2 volúmenes de agua a una temperatura de 50°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente durante un período de aproximadamente 4 a 48 horas. El producto puede aislarse enfriando la reacción y recogiendo el precipitado. El precipitado sólido se lava con una base inorgánica acuosa tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio y a continuación se azeotropa de manera secuencial con cloroformo, etanol y posteriormente cloroformo.

En aún otro procedimiento, se utiliza el grupo protector de BOC haciendo reaccionar una cetona de fórmula (3), en la que $Z = O-t$ -butilo, con una yodoanilina de fórmula (5,) como se describió anteriormente en el Esquema II, Etapa B. A continuación se elimina el grupo BOC en una reacción posterior como se describió anteriormente en el Esquema XII, Etapa B.

En el Esquema XVII, Etapa D, se acila un amino tetrahydrocarbazol de fórmula (57) según se describe esencialmente en el Esquema XII, Etapa E con un cloruro de ácido, un cloruro de carbamoilo, o un cloroformato usando condiciones muy conocidas por los expertos en la técnica que permiten la reacción selectiva en una amina más nucleófila frente al nitrógeno del indol. Las condiciones de preferencia usan un disolvente inerte tal como dimetilformamida o DMSO con una base orgánica tal como diisopropiletilamina o trietilamina y la reacción se agita a una temperatura de 0 a 50°C durante un período de 5 minutos a 1 hora.

En el Esquema XVII, Etapa E, se alquila un tetrahydrocarbazol de fórmula (58) con un agente alquilante de fórmula (10), (11) o (12) según se describe en el Esquema IV, Etapas A o B para dar un tetrahydrocarbazol de fórmula (14).

Determinación de la actividad biológica

Para demostrar que los compuestos de la presente invención tienen afinidad por el receptor de andrógenos, y por consiguiente tienen la capacidad de modular la actividad del receptor de andrógenos, se realizan primero ensayos de unión a receptores de hormonas nucleares. Todos los ligandos, radioligandos, disolventes y reactivos utilizados en los ensayos de unión se encuentran fácilmente disponibles en el comercio o pueden ser sintetizados fácilmente por un experto en la técnica.

Ensayo de unión al receptor nuclear de hormonas esteroideas

Se usan lisados celulares de células 293 que sobreexpresan el RG (receptor de glucocorticoides), RA (receptor de andrógenos), RM (receptor de mineralocorticoides) o RP (receptor de progesteronas) humano para los ensayos de unión competitiva para determinar los valores de K_i de los compuestos de prueba. En síntesis, los ensayos de unión competitiva se realizan en un tampón que contiene Hepes 20 mM, pH 7,6; EDTA 0,2 mM; NaCl 75 mM; $MgCl_2$ 1,5 mM; glicerol al 20%; molibdato de sodio 20 mM; DTT 0,2 mM; 20 ug/ml de aprotinina y 20 ug/ml de leupeptina, usando 3H -dexametasona 0,3 nM para la unión a RG; 3H -metiltrienolona 0,36 nM para la unión a RA; 3H -aldosterona 0,25 nM para la unión a RM o 3H -metiltrienolona 0,29 nM para la unión a RP, y 20 ug de lisado 293-RG; 22 ug de lisado de 293-RA; 20 ug de lisado 293-RM ó 40 ug de lisado 293-RP por pocillo. Los compuestos en competición se añaden a diversas concentraciones que varían desde aproximadamente 0,01 nM hasta 10 μM . La unión inespecífica se determina en presencia de dexametasona 500 nM para la unión a RG, aldosterona 500 nM para la unión a RM o metiltrienolona 500 nM para la unión a RA y la unión a RP. La reacción de unión (140 μl) se incuba durante una noche a 4°C, a continuación se añaden 70 μl de tampón de carbón vegetal-dextrano frío (que contiene por 50 ml de tampón de ensayo, 0,75 g de carbón vegetal y 0,25 g de dextrano) a cada reacción. Se mezclan las placas 8 minutos en un agitador orbital a 4°C. Posteriormente se centrifugan las placas a 3.000 rpm a 4°C durante 10 minutos. Se transfiere un alícuota de 120 μl de la mezcla a otra placa de 96 pocillos y se añaden 175 μl de líquido de centelleo "Hisafe 3" Optiphase de Wallac a cada pocillo. Se sellan herméticamente las placas y se agitan vigorosamente sobre un agitador orbital. Tras una incubación de 2 horas, se leen las placas en un contador Microbeta de Wallac. Se usan los datos para calcular una CI_{50} y el % de inhibición a 10 μM . Se determina K_d mediante unión por saturación para la 3H -dexametasona para la unión a RG, para la 3H -metiltrienolona para la unión a RA, para la 3H -aldosterona para la unión a RM o para la 3H -metiltrienolona para la unión a RP. Se convierten los valores de CI_{50} de los compuestos de prueba en K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff y la K_d determinada mediante el ensayo de unión por saturación.

Un experto en la técnica puede diseñar fácilmente los protocolos de los ensayos de unión para los receptores nucleares de las hormonas esteroideas similares a los descritos anteriormente. Los compuestos representativos de la presente invención tienen una K_i en el ensayo de unión a RA de $\leq 5 \mu M$. Además, los compuestos de ejemplo de la presente invención tienen una K_i en el ensayo de unión a RA de $\leq 1,5 \mu M$. Más particularmente, los compuestos de preferencia de la presente invención tienen una K_i en el ensayo de unión a RA de $\leq 1 \mu M$. Aún más particularmente, los compuestos de más preferencia de la presente invención tienen una K_i en el ensayo de unión a RA de $\leq 500 \mu M$. Todavía más particularmente, los compuestos especialmente de preferencia de la presente invención tienen una K_i en el ensayo de unión a RA de ≤ 100 nM. La Tabla I (véase a continuación) proporciona

los datos de unión a RA para una muestra representativa de los compuestos ejemplificados de la presente invención. Además, los compuestos particularmente de más preferencia de la presente invención se unen selectivamente al receptor de andrógenos con mayor afinidad en comparación con otros receptores de hormonas esteroides (RM, RG y RP).

Para demostrar la capacidad de los compuestos de la presente invención para modular la actividad del receptor de andrógenos (es decir, ser agonistas, parcialmente agonistas, parcialmente antagonistas o antagonistas), se realizan bioensayos que detectan la modulación de la expresión de genes diana en células transfectadas transitoriamente con una proteína receptora nuclear y una construcción de gen informador de elemento de respuesta a hormonas. Los disolventes, reactivos y ligandos utilizados en el análisis funcional se encuentran fácilmente disponibles en el comercio o pueden ser sintetizados por un experto en la técnica.

Ensayo funcional de la modulación del receptor nuclear de hormonas esteroides

Se cotransfectan células de riñón embrionario humano hEK₂93 usando FuGENETM. En síntesis, se transfecta el plásmido informador que contiene dos copias del ERA probasina (elemento de respuesta a andrógenos 5' GGTTCTTGG AGTACT^{3'}) (SEC. ID N°: 1) y el promotor TK secuencia arriba del ADNc informador de la luciferasa con un plásmido que expresa constitutivamente el receptor de andrógenos humano (RA) usando un promotor viral del CMV. Se transfecta el plásmido informador que contiene dos copias del ERG (elemento de respuesta a glucocorticoides 5' TGTACAGGATGTTCT^{3'}) (SEC. ID N°: 2) y el promotor TK secuencia arriba del ADNc informador de la luciferasa con un plásmido que expresa constitutivamente el receptor de glucocorticoides humano (RG), el receptor de mineralocorticoides humano (RM) o el receptor de progesteronas humano (RP) usando un promotor viral del CMV. Las células se transfectan en matraces de T150 cm² en medios DMEM con suero fetal de ternera (SFT) tratado con carbón vegetal al 5%. Tras la incubación de una noche, se tripsinizan las células transfectadas, se colocan en placas de 96 pocillos en medios DMEM que contienen SFT tratado con carbón vegetal al 5%, se incuban durante 4 horas y a continuación se exponen a diversas concentraciones de los compuestos de prueba que varían de desde aproximadamente 0,01 nM hasta 10 μ M. En los ensayos con antagonistas se añade al medio concentraciones bajas del agonista para cada receptor respectivo (dexametosona 0,25 nM para el RG; metiltienolona 0,3 nM para el RA; progesterona 0,05 nM para el RP y aldosterona 0,05 nM para el RM). Tras 24 horas de incubaciones con los compuestos, se lisan las células y se determina la actividad de la luciferasa.

Se ajustan los datos a una curva logística de ajuste de 4 parámetros para determinar los valores de CE₅₀. Se determina el porcentaje de eficacia (compuestos con respuestas máximas saturadas) o las estimulaciones máximas por ciento (compuestos con respuestas máximas que no saturan) con relación a las estimulaciones máximas obtenidas con los siguientes agonistas de referencia: metiltienolona 100 nM para el ensayo de RA, con progesterona 30 nM para el ensayo de RP, con aldosterona 30 nM para el ensayo de RM y con dexametosona 100 nM para el ensayo de RG. Los valores de CI₅₀ pueden determinarse de manera similar usando datos de ensayos en el modo antagonista. En el modo antagonista, las inhibiciones por ciento se determinan comparando la actividad del compuesto de prueba en presencia de baja concentración de agonista (dexametosona 0,25 nM para el RG, metiltienolona 0,3 nM para el RA, progesterona 0,05 nM para el RP y aldosterona 0,05 nM para el RM) a la respuesta producida por la misma baja concentración de agonista en ausencia del compuesto de prueba.

Ensayo del informador RA/ERA de C2C12

Como un indicador de la actividad agonista en el tejido muscular, se realiza un ensayo del informador RA/ERA de C2C12. En síntesis, se cotransfectan células de mioblasto de ratón C2C12 usando FuGENETM. Se transfecta un plásmido informador que contiene un ERG/ERA (elemento de respuesta a glucocorticoides/elemento de respuesta a andrógenos 5' TGTACAGGATGTTCT^{3'}) (SEC. ID N°: 3) y el promotor TK secuencia arriba del ADNc informador de la luciferasa con un plásmido que expresa constitutivamente el receptor de andrógenos humano (RA) usando un promotor viral del CMV. Las células se transfectan en matraces de T150 cm² en medios DMEM con suero fetal de ternera (SFT) al 4% o al 10%. Tras una incubación de 5 horas, se tripsinizan las células transfectadas, se colocan en placas de 96 pocillos en medios DMEM que contienen SFT tratado con carbón vegetal al 10%, se incuban durante 2 horas y a continuación se exponen a diversas concentraciones de los compuestos de prueba que varían desde aproximadamente 0,01 nM hasta 10 μ M. Tras 48 horas de incubaciones con los compuestos, se lisan las células y se determina la actividad de la luciferasa usando técnicas convencionales. Se ajustan los datos a una logística de ajuste de 4 parámetros para determinar los valores de CE₅₀. El % de eficacia se determina frente a la estimulación máxima obtenida con metiltienolona 10 nM.

Un experto en la técnica puede diseñar fácilmente los ensayos funcionales de modulación de receptores de hormonas nucleares similares a los descritos anteriormente. La Tabla I (véase a continuación) proporciona los datos de la CE₅₀ promedio y del % de eficacia del ensayo del informador RA/ERA de C2C12 para una muestra representativa de los compuestos de ejemplo de la presente invención.

Modelo de eficacia y selectividad de ratones in vivo

Se castran ratones ICR macho (8 semanas de vida) según los procedimientos aprobados (Taconic, NY) y se deja que se debiliten durante ocho semanas. También se preparan ratones con la operación simulada de la misma edad. (Los ratones con la operación simulada son animales que han sido expuestos a los mismos procedimientos quirúrgicos que los animales castrados pero que no se les han extirpado los testículos). Se colocan los animales en una habitación con una temperatura controlada (24°C) con un ciclo invertido de 12 horas de luz/oscuridad (oscuridad de 10:00 a 22:00) y agua y alimento a voluntad.

Para demostrar la eficacia *in vivo*, se administran diariamente los compuestos de la presente invención mediante alimentación forzada oral o inyección subcutánea a los ratones castrados de dieciséis semanas de vida (peso corporal de aproximadamente 48-50 g). Los compuestos de prueba se administran a los animales usando vehículos convencionales. Por ejemplo, puede usarse una dosis oral de carboximetilcelulosa (CMC) de sodio al 1% + Tween 80 al 0,25% en H₂O estéril para la formulación oral y alcohol etílico (EtOH) al 6% + ciclodextrano (CDX) al 94% para las inyecciones subcutáneas. Se usan ratones castrados tratados con enantato de testosterona (ET) (10 mg/kg/d) como control positivo del tratamiento mientras que los ratones tratados sólo con vehículo se usan como control negativo del tratamiento. Además, los ratones con la operación simulada tratados sólo con vehículo se usan como control para el procedimiento quirúrgico.

Se administra la dosis a los animales de prueba durante un marco temporal de dos semanas, por vía oral o subcutánea, con, por ejemplo 0,3; 1, 3, 10 ó 30 mg/kg/día de un compuesto de la presente invención. Tras el tratamiento de dos semanas, se determina como indicador de la actividad el peso húmedo del músculo Levator Ani en el grupo de prueba y se compara con el peso en el grupo control de animales castrados al que se ha administrado sólo el vehículo. El porcentaje de eficacia se calcula a continuación de la siguiente manera:

$$(\text{Peso húmedo en el grupo de tratamiento/peso húmedo en el grupo control}) \times 100$$

Como indicador de la actividad selectiva en el tejido, se compara de manera similar el peso húmedo de la vesícula seminal de los animales de prueba con el peso de las vesículas seminales del grupo de animales castrados a los que sólo se ha administrado el vehículo. Además, también puede usarse como indicador de la actividad selectiva en tejidos una comparación del peso húmedo de las glándulas prostáticas del grupo tratado con fármaco con el peso húmedo de las glándulas prostáticas extirpadas del grupo de animales castrados que sólo han recibido el vehículo.

La Tabla II (véase a continuación) proporciona los datos de % de eficacia para una muestra seleccionada de los compuestos de ejemplo de la presente invención. El experto en la técnica puede diseñar fácilmente y realizar los modelos animales de eficacia y selectividad similares a los descritos anteriormente, por ejemplo, Eisenberg y Gilbert, J Pharmacol Exp Ther. 1950, 99(1), 38-44 proporciona un modelo en ratas alternativo que puede utilizarse para mostrar la eficacia *in vivo*.

Modelos in vivo de trastornos asociados con la pérdida ósea

Para demostrar que los compuestos de la presente invención tienen la capacidad de tratar los trastornos asociados con la pérdida ósea, tales como la osteoporosis o la osteopenia, pueden usarse modelos animales conocidos por expertos en la técnica. En Y. L. Ma y col., "Japanese Journal of Bone and Mineral Metabolism" 23 (Suppl.): 62-68 (2005); Y.L. Ma y col., Endocrinology 144: 2008-2015 (2003); y K. Hanada y col., Biol. Pharm. Bull. 26(11): 1563-1569 (2003), se proporcionan ejemplos de tales modelos. Como apreciará el experto en la técnica, pueden adaptarse fácilmente los protocolos de los modelos animales descritos en las referencias anteriores para su uso en combinación con los compuestos y los procedimientos de la presente invención.

Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran más detalladamente la invención y representan la síntesis de los compuestos de Fórmula I, incluido cualquier compuesto nuevo, según lo descrito en general anteriormente. Los reactivos y los materiales de partida se encuentran fácilmente disponibles para, o pueden ser sintetizados fácilmente por, los expertos en la técnica. Donde la síntesis del compuesto no está indicada explícitamente, se proporciona una referencia de un Ejemplo previo o Esquema representativo que describe procedimientos para la síntesis del compuesto. Deberá entenderse que las Preparaciones y Ejemplos se exponen a modo ilustrativo y no a modo de limitación, y que un experto en la técnica puede realizar diversas modificaciones.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (RMN de ¹H) se recogen en un espectrómetro Bruker Avance de 300 MHz o en un Varian de 400 MHz. Los valores de desplazamientos químicos se informan en valores δ en partes por millón (ppm), con relación al TMS como patrón interno (sa, singlete ancho, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete). Los puntos de fusión se determinan en un MelTemp II, modelo 1001 o un aparato de punto de fusión FP62 de Mettler Toledo y no están corregidos. Todos los productos son una mezcla racémica de los estereoisómeros R y S a menos que se indique de otra manera.

ES 2 339 480 T3

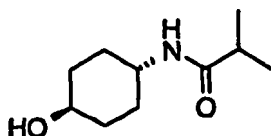
El análisis de HPLC se lleva a cabo usando los siguientes procedimientos: columna de 5 μm (4,6 X 250 mm) SB-C18 de Agilent Zorbax. Procedimiento A: el sistema de elución está constituido por una elución isocrática de acetonitrilo:tampón fosfato 0,03 M (80:20) durante 10 minutos. El caudal es de 1,5 ml/min. La detección de UV se lleva a cabo a 220 nm. Procedimiento B: el sistema de elución está constituido por elución isocrática de acetonitrilo:tampón fosfato 0,03 M (60:40) durante 10 minutos. El caudal es de 1,5 ml/min. La detección de UV se lleva a cabo a 220 nm. Los análisis de HPLC se llevan a cabo usando el Procedimiento A si no se indica de otra manera.

Los análisis de espectros de masas se llevan a cabo en uno de los siguientes: 1) ThermoFinnigan aQa usando ionización por electrovaporización (IEV); 2) Espectrómetro de masas API150EX de Applied Biosystems usando ionización química a presión atmosférica (IQPA); 3) Micromass ZMD equipado con un gestión automatizada de muestras Waters y usando ionización por electrovaporización (IE); 4) El análisis CLEM-IQPA se lleva a cabo en un Hewlett Packard LC/MSD usando un Eclipse Zorbax SDB-C8 de Agilent, columna de 5,0 μm (4,6 X 150 mm). El caudal es de 0,5 ml/min. La detección de UV se realiza a 254 nm. Se utilizó uno de los siguientes procedimientos. Procedimiento C: Una elución isocrática de metanol/tampón de acetato amonio 10 mM 70:30 (pH 5,5) durante 10 minutos. Procedimiento D: Una elución isocrática de metanol/tampón de acetato amonio 10 mM 80:20 (pH 5,5) durante 10 minutos. Procedimiento E: Una elución en gradiente de metanol/tampón de acetato amonio 1 mM 80:20 (pH 6,0) durante 1 minuto, ajustando la composición del disolvente en gradiente constante hasta metanol al 100% durante 2 minutos, a continuación manteniendo el metanol al 100% durante 7 minutos; o 5) Agilent 1100 series LCMSD con electrovaporización a presión atmosférica (EVPA) usando el siguiente procedimiento: Exterra C18 de Waters, columna de 3,5 μm (2,1 X 50 mm). El sistema de elución está constituido por disolvente A = formato de amonio acuoso al 0,2%, B = formato de amonio en disolución de metanol al 50%/acetonitrilo. El sistema de elución está constituido por una elución en gradiente comenzando con B al 5% durante 1 minuto, ajustando la composición de disolvente en gradiente constante hasta B al 100% durante 6 minutos, a continuación manteniendo en B al 100% durante 1 minuto. El caudal es de 1,0 ml/min. La detección de UV se lleva a cabo a 214 nm.

Preparaciones y Ejemplos

Preparación 1

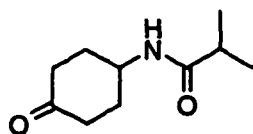
N-(4-Hidroxyciclohexil) isobutiramida



Se añade anhídrido isobutírico (317,3 g, 2,01 mol) gota a gota durante tres horas a trans-4-aminociclohexanol (210,0 g, 1,82 mol) y trietilamina (279 ml, 2,01 mol) en tetrahidrofurano (4500 ml) en un matraz de doce litros agitado mecánicamente. Se agita a 23-30°C bajo nitrógeno durante 18 horas. Se diluye con agua (4500 ml) y lava con éter dietílico (2 x 2000 ml) para eliminar los subproductos. Se añade cloruro de sodio (700 g) y lava con CH_2Cl_2 (5000 ml) para extraer el producto. Se elimina la porción orgánica y se filtra la fase acuosa para recoger los sólidos precipitados. Se añade el filtrado al agua y se extrae con más CH_2Cl_2 (2 X 2500 ml). Se seca la porción orgánica (Na_2SO_4), se filtra, concentra en vacío y se combina con el precipitado recogido para dar 219,5 g de un sólido blanco (65%). EM (EV): m/z 186 (M+1); RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5,23 (s a, 1H, NH), 3,75 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,27 (septeto, 1H), 2,00 (m, 5H), 1,40 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,07 (d, 6H).

Preparación 2

N-(4-Oxociclohexil) isobutiramida

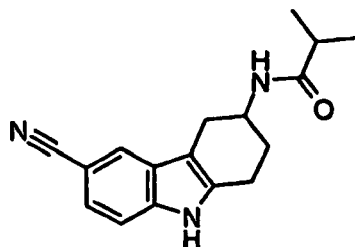


ES 2 339 480 T3

Se añade clorocromato de piridinio (561,6 g, 2,61 mol) a N-(4-hidroxiciclohexil) isobutiramida (321,8 g, 1,74 mol) en CH₂Cl₂ (8000 ml) y agita mecánicamente durante 24 horas bajo nitrógeno. Se añade gel de sílice (2000 g), agitar y se filtra a través de una almohadilla de sílice (6000 g). Se eluye con CH₂Cl₂ seguido por EtOAc al 75-100%/hexanos para obtener 210 g de un sólido marrón claro (66%). EM (EV): m/z 184 (M+1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 5,54 (s a, NH), 4,27 (septeto, 1H), 2,20-2,60 (m, 7H), 1,78 (m, 2H), 1,15 (d, 6H).

Preparación 3

10 *N*-(6-Ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida



Procedimiento 1

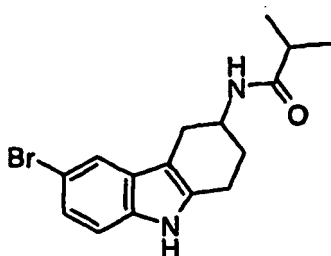
Se combina clorhidrato de p-cianofenilhidrazina (38,00 g, 224 mmol) y N-(4-oxo-ciclohexil)isobutiramida (41,06 g, 224 mmol) en etanol absoluto (500 ml) y se calienta a 70-85°C bajo nitrógeno durante 48-64 horas. Se concentra en vacío y se reparte entre CH₂Cl₂/i-PrOH y agua. Se seca la porción orgánica (Na₂SO₄), se filtra y evapora para dar 55,7 g (88%) de un sólido amarillo. EM (EV): m/z 282 (M+1). De manera alternativa, el compuesto del título puede prepararse según se describe a continuación.

Procedimiento 2

Se combina clorhidrato de 4-cianofenilhidrazina (51,95 g, 306,3 mmol) y N-(4-oxo-ciclohexil)-isobutiramida (56,13 g, 306,3 mmol) en agua (100 ml) y ácido clorhídrico concentrado (140 ml). Se agita vigorosamente la suspensión espesa a 90°C durante 5,5 horas. Se deja enfriar hasta temperatura ambiente y a continuación se enfría hasta 5°C con agitación continua durante 30 minutos. Se filtra y se seca a 45°C durante 18 horas en un sistema de vacío central. Se suspende el polvo sólido resultante en agua/THF (200 ml/100 ml) y se alcaliniza con NaOH 1N (10 ml). Se agita durante 2 horas y se filtra, lavando generosamente con agua. Se seca bajo un sistema de vacío central a 45°C durante 3 días para obtener 71,97 g (83%) de un polvo marrón claro. EM (EV): m/z 282 (M+1), 280 (M-1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 11,39 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,42 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 8,4, 1,3 Hz), 4,06 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H, J = 15,4, 5,3 Hz), 2,83 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,04 (d, 3H, J = 2,2 Hz), 1,02 (d, 3H, J = 1,8 Hz).

Preparación 4

N-(9-Bencil-6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida



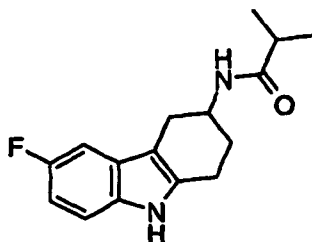
Se combina clorhidrato de p-bromofenilhidrazina (10,0 g, 44,7 mmol) y N-(4-oxo-ciclohexil)isobutiramida (8,20 g, 44,7 mmol) en HCl etanólico saturado (180 ml) y se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 18 horas. Se concentra

ES 2 339 480 T3

en vacío para eliminar aproximadamente la ½ del EtOH, a continuación se diluye con agua (300 ml). Se recoge el sólido resultante, se suspende en EtOAc y se recoge para dar 11,5 g (77%) de un sólido beige. EM (EV): 335 (M+1), 337 (M+H+2). RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 10,93 (s, 1H, NH), 7,80 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,00 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,77 (m, 2H), 2,46 - 2,32 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 0,99 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Preparación 4a

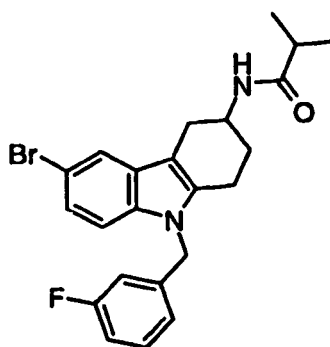
N-(6-Fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida



Se combina clorhidrato de p-fluorofenilhidrazina (5,00 g, 30,7 mmol) y N-(4-oxo-ciclohexil)isobutiramida (5,64 g, 30,7 mmol) en HCl etanólico (125 ml) y se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 18 horas. Se concentra la reacción en vacío para eliminar la mayor parte del EtOH, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos de EtOAc con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora para dar 7,1 g (56%) de un sólido beige. EM (EV): m/z 275 (M+1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 10,79 (s, 1H, NH), 7,81 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 8,6, 4,6 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 6,79 (dt, 1H, J = 8,9, 1,8 Hz), 4,00 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H, J = 15,0, 5,3 Hz), 2,76 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 0,99 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 1

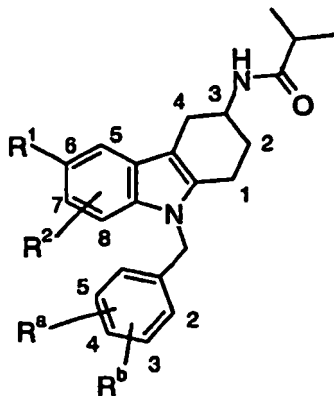
N-(9-Bencil-6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida



Se añade N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida (0,25 g, 0,75 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (0,036 g, 0,90 mmol de una dispersión al 60% en aceite mineral) en DMF (3 ml) y se agita durante 15 minutos. Se añade 3-fluorobencilbromuro (0,10 ml, 0,90 mmol) y se agita durante 18-72 horas. Se diluye con agua y se recoge el precipitado por filtración. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de EtOAc al 20 - 100%/hexanos para dar 0,23 g de un sólido blanco (71%). EM (EV): m/z 443 (M+1), 445 (M+H+2); HPLC: T_r = 3,71 minutos (97,1%); p.f. = 177 - 179°C.

ES 2 339 480 T3

Usando el derivado de tetrahydrocarbazol adecuado, preparado esencialmente según se describe en las Preparaciones 3, 4 ó 4a anteriormente, los Ejemplos 2-60, en la Tabla a continuación, se preparan alquilando el tetrahydrocarbazol con el bencilhaluro adecuado esencialmente según se describe en el Ejemplo 1.



Ej	R ¹	R ²	R ^a	R ^b	EM(EV) m/z	HPLC (T _r , %)	PF °C
2	H	H	H	H	347 (M+1)	2,87 minutos, (100%)	191-193
3	H	H	3-F	H	365 (M+1)	2,82 minutos, (100%)	170-172
4	6-F	H	2-F	H	383 (M+1)	2,86 minutos, (99,6%)	156-158
5	6-F	H	2-Cl	H	399 (M+1)	3,69 minutos, (100%)	155-157
6	6-F	H	2-OMe	H	395 (M+1)	3,15 minutos, (95,6%)	196-198
7	6-F	H	2-CN	H	390 (M+1)	2,48 minutos, (100%)	164-167
8	6-F	H	3-F	H	383 (M+1)	2,81 minutos, (100%)	181-184
9	6-F	H	3-Cl	H	399 (M+1)	3,32 minutos, (99,4%)	177-179
10	6-F	H	3-OMe	H	395 (M+1)	2,77 minutos, (98,3%)	191-193
11	6-F	H	3-CN	H	390 (M+1)	2,39 minutos, (97,3%)	184-186
12	6-F	H	4-F	H	383 (M+1)	2,81 minutos, (100%)	166-168

ES 2 339 480 T3

(Continuación)

Ej	R1	R2	Ra	Rb	EM(EV) m/z	HPLC (Tr, %)	PF °C
13	6-F	H	4-Cl	H	399 (M+1)	3,38 minutos, (99,9%)	188-190
14	6-F	H	4-CN	H	390 (M+1)	2,37 minutos, (85,6%)	181-184
15	6-F	H	4-OMe	H	395 (M+1)	2,76 minutos, (98,4%)	178-181
16	6-Cl	H	H	H	381 (M+1)	3,53 minutos, (99,7%)	174-176
17	6-Cl	H	2-F	H	399 (M+1)	3,62 minutos, (99,0%)	190-193
18	6-Cl	H	2-Cl	H	415 (M+1)	4,73 minutos, (100%)	197-199
19	6-Cl	H	2-OMe	H	411 (M+1)	3,94 minutos, (99,5%)	141-149
20	6-Cl	H	2-CN	H	405 (M+1)	2,96 minutos, (100%)	238-240
21	6-Cl	H	3-F	H	399 (M+1)	2,86 minutos, (99,3%)	187-189
22	6-Cl	H	3-Cl	H	415 (M+1)	4,17 minutos, (100%)	187-189
23	6-Cl	H	3-OMe	H	411 (M+1)	2,82 minutos, (99,5%)	178-181
24	6-Cl	H	3-CN	H	406 (M+1)	2,79 minutos, (97,3%)	225-228 d
25	6-Cl	H	4-F	H	399 (M+1)	3,42 minutos, (100%)	175-178
26	6-Cl	H	4-Cl	H	415 (M+1)	4,25 minutos, (98,6%)	176-178
27	6-Cl	H	4-OMe	H	411 (M+1)	3,33 minutos, (100%)	182-184

ES 2 339 480 T3

(Continuación)

5	Ej	R1	R2	Ra	Rb	EM(EV) m/z	HPLC (Tr, %)	PF °C
10	28	6-Cl	H	4-CN	H	406 (M+1)	2,77 minutos, (100%)	158-162 compactación en 141
15	29	6-Cl	H	3-F	5-F	417 (M+1)	3,64 minutos, (100%)	207-210
20	30	6-Br	H	H	H	425 (M+H), 427 (M+H+2)	3,82 minutos, (100%)	173-177
25	31	6-Br	H	2-F	H	443 (M+H), 445 (M+H+2)	3,93 minutos, (100%)	194-197
30	32	6-Br	H	2-Cl	H	459 (M+1), 461 (M+1+2)	5,22 minutos, (96,5%)	196-198
35	33	6-Br	H	2-CN	H	450 (M+1), 452 (M+1+2)	3,18 minutos, (100%)	240-241,5
40	34	6-Br	H	2-OMe	H	455 (M+1), 457 (M+1+2)	4,32 minutos, (100%)	108-111
45	35	6-Br	H	3-F	H	443 (M+1), 445 (M+1+2)	3,71 minutos, (97,1%)	177-179
50	36	6-Br	H	3-Cl	H	459 (M+1), 461 (M+1+2)	4,55 minutos, (100%)	186-188
55	37	6-Br	H	3-OMe	H	455 (M+1), 457 (M+1+2)	3,66 minutos, (100%)	176-180
60	38	6-Br	H	3-CN	H	450 (M+1), 452 (M+1+2)	2,99 minutos, (98,3%)	228-230
	39	6-Br	H	4-F	H	443 (M+1), 445 (M+1+2)	3,69 minutos, (100%)	165-170
	40	6-Br	H	4-Cl	H	459 (M+1), 461 (M+1+2)	4,65 minutos, (98,9%)	142-149
	41	6-Br	H	4-OMe	H	455 (M+1), 457 (M+1+2)	3,64 minutos, (100%)	120-125
	42	6-CH3	H	H	H	361 (M+1)	2,94 minutos, (98,6%)	197-199

ES 2 339 480 T3

(Continuación)

Ej	R1	R2	Ra	Rb	EM(EV) m/z	HPLC (Tr, %)	PF °C
43	6-CH3	H	2-F	H	379 (M+1)	3,00 minutos, (95,4%)	174-176
44	6-CH3	H	2-Cl	H	395 (M+1), 397 (M+1+2)	3,79 minutos, (99,4%)	192-194
45	6-CH3	H	2-OMe	H	390 (M+1)	3,18 minutos, (98,4%)	178-180
46	6-CH3	H	2-CN	H	386 (M+1)	2,96 minutos, (100%)	218-220
47	6-CH3	H	3-F	H	379 (M+1)	2,87 minutos, (98,5%)	215-217
48	6-CH3	H	3-Cl	H	395 (M+1)	3,35 minutos, (99,3%)	190-192
49	6-CH3	H	3-OMe	H	390 (M+1)	2,82 minutos, (99,3%)	197-199
50	6-CH3	H	3-CN	H	386 (M+1)	2,44 minutos, (100%)	209-211
51	6-CN	H	3-F	H	390 (M+1)	2,41 minutos, (100%)	195-199
52	6-CO2Et	H	3-F	H	437 (M+1)	2,83 minutos, (100%)	226-228
53	6-SO2Me	H	3-F	H	443 (M+1)	1,95 minutos, (100%)	205-207
54	6-OCF3	H	3-F	H	449 (M+1)	2,94 minutos, (100%)	160-162
55	6-CF3	H	3-F	H	433 (M+1)	3,49 minutos, (100%)	131-138
56	H	7-Cl	3-F	H	399 (M+1), 401 (M+1+2)	3,46 minutos, (99,6%)	233-235
57	H	8-Cl	3-F	H	399 (M+1), 401 (M+1+2)	3,56 minutos, (99,6%)	205-207
58	H	8-F	3-F	H	383 (M+1)	3,56 minutos, (99,6%)	185-188

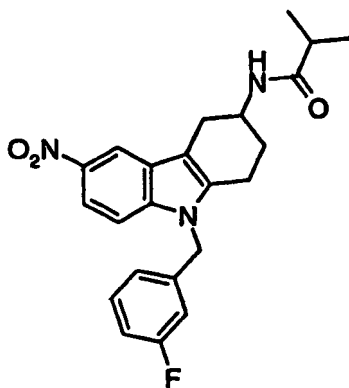
ES 2 339 480 T3

(Continuación)

Ej	R1	R2	Ra	Rb	EM(EV) m/z	HPLC (Tr, %)	PF °C
59	6-OMe,	7-Cl	3-F	H	429 (M+1)	2,76 minutos, (98%)	212-215
60	H	8-Me	3-F	H	379 (M+1)	3,40 minutos, (80%)	188-191

Ejemplo 61

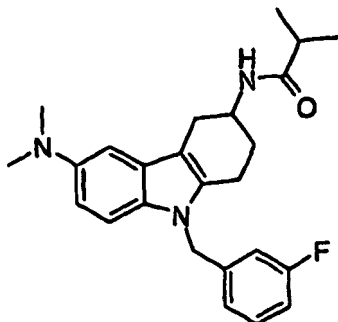
N-[9-(3-Fluorobencil)-6-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida



Se calienta clorhidrato de p-nitrofenilhidrazina (5,00 g, 26,4 mmol) y N-(4-oxo-ciclohexil)isobutiramida (5,31 g, 29,0 mmol) en EtOH absoluto (105 ml) a 70°C durante 2 horas. Se recoge el producto hidrazona amarillo por filtración y se aclara con EtOH para dar 7,2 g (86%). Se transfiere la hidrazona hacia una disolución de benceno y se trata con p-toluensulfónico ácido (2 equivalentes) a reflujo durante 18 horas para dar el tetrahydrocarbazol. Se alquila con 3-fluorobencilbromuro usando carbonato de cesio (1,2 eq.) como base a 23°C durante 18 horas. Se vierte la mezcla de reacción en agua y se filtra el precipitado. Se purifica el material mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de EtOAc al 20-80%/hexanos para obtener el compuesto del título. EM (EV): m/z 410 (M+1); HPLC: T_r = 2,60 minutos, (100%).

Ejemplo 62

N-[6-Dimetilamino-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



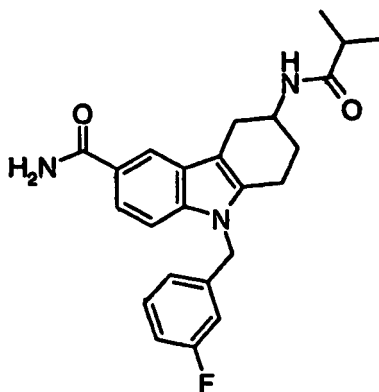
Se calienta en un tubo sellado N-[6-bromo-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (Ejemplo 35) (200 mg, 0,45 mmol), dimetil amina (2,0 M en tetrahydrofurano, 0,45 ml, 0,90 mmol), acetato de paladio (5 mg, 0,002 mmol), terc-butoxido de sodio (133 mg, 1,38 mmol) y el ligando 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-t-butilfosfi-

ES 2 339 480 T3

no)ferroceno (60 mg, 0,008 mmol) en tolueno (5 ml) a 70°C durante la noche. Se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo/carbonato de potasio al 10% y se retira la suspensión roja por medio de filtración. Se lava la porción orgánica con carbonato de potasio acuoso al 10% (2x), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 40 al 100%/hexanos para obtener el compuesto del título (135 mg, 74%). EM (EV): m/z 408 (M+1); RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,25 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,77 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,18 (m, 6H).

Ejemplo 63

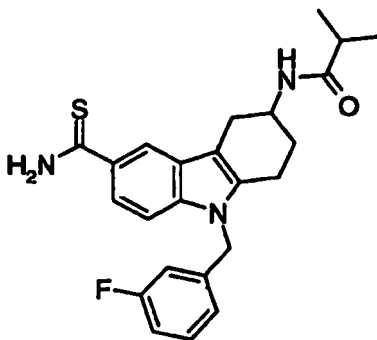
Amida del ácido 9-(3-fluorobencil)-6-isobutirilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-carboxílico



Se añade K₂CO₃ (0,26 g, 1,93 mmol) y H₂O₂ al 30% (2,0 ml) en porciones a N-(6-ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida (Ejemplo 51) (1,50 g, 3,85 mmol) en DMSO mientras se enfría en un baño de hielo. Se agita durante 18 horas y se añade más H₂O₂ con calentamiento hasta 50°C de ser necesario para facilitar la reacción completa. Se diluye con agua y se recoge el precipitado por filtración (1,45 g, 92%). Se vuelve a cristalizar a partir de EtOAc para dar un sólido blanco. EM (EV): m/z 408 (M+1); p.f. = 192-194°C.

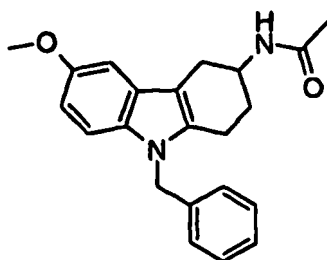
Ejemplo 64

N-(9-(3-Fluorobencil)-6-tiocarbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida



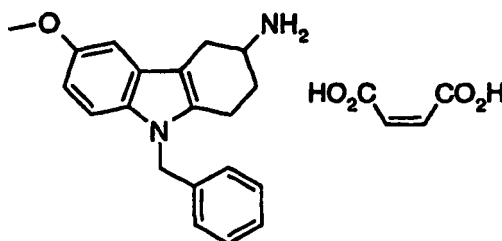
Se calienta N-(6-ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida (Ejemplo 51) (1,00 g, 2,57 mmol) con tioacetamida (0,386 g, 5,14 mmol) a temperatura de reflujo en HCl 4N en dioxano (30 ml) durante 4 horas. Se deja enfriar, se vierte sobre agua y se neutraliza con NaHCO₃. Se recoge 0,98 g (90%) de precipitado. Se purifica una porción del material mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 25-80%/hexanos) para dar un sólido amarillo. EM (EV): m/z 424 (M+1); HPLC: T_r = 1,90 minutos, (95%).

Ejemplo 65

N-(9-Bencil-6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-acetamida

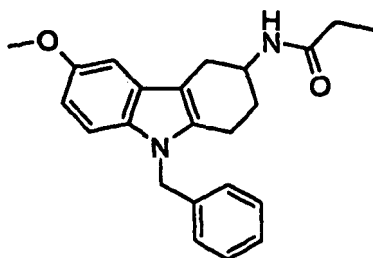
Se añade N-bencil-N-(4-metoxi-fenil)-hidrazina (9,1 g, 0,04 mol) (preparar como en Shaw, E., J. Am. Chem. Soc. (1955), 77, 4319-4324) a N-(4-oxo-ciclohexil)-acetamida (6,2 g, 0,04 mol) (preparar como en Dionne, G., Hymbe, L. G., Asselin, A., McQuillan, J. y Treasureywalla, A. M., J. Med. Chem., (1986), 29, 1452-1457) en ácido acético (60 ml) y se somete a reflujo durante 2 horas. Se vierte en agua, se extrae con benceno caliente y se elimina el disolvente en vacío. Se recrystaliza el sólido resultante a partir de benceno/ciclohexano para dar 10,4 g de un sólido cristalino, p.f. = 184-185°C. Se recrystaliza a partir de los mismos disolventes para obtener una muestra analíticamente pura. Análisis calculado para $C_{22}H_{24}N_2O_2$: C, 75,83; H, 6,94; N, 8,04. Hallado: C, 75,71; H, 7,01; N, 7,89.

Preparación 5

Sal del ácido 9-bencil-6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ilamina maleico

Se añade N-(9-bencil-6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-acetamida (6,5 g 0,020 mol) y perlas de hidróxido de potasio (35 g, 0,62 mol) a 2-metoxietanol (130 ml) y agua (35 ml). Se somete a reflujo durante 18 horas. Se elimina el disolvente en vacío y se diluye el residuo resultante con agua y se extrae con benceno caliente. Se combinan las porciones orgánicas y se lavan con agua hasta que el lavado sea neutro, a continuación se seca ($MgSO_4$) y se concentra en vacío para obtener 6,25 g de un aceite viscoso. Se disuelve el residuo en metanol caliente (25 ml) y se añade una disolución de ácido maleico (2,5 g, 0,0215 mol) en metanol absoluto (7 ml). Se enfría y se filtra para obtener 6,2 g de agujas finas cristalinas, p.f. = 167-168,5°C. Se obtiene una segunda recogida a partir del licor madre de 0,35 g para dar un rendimiento combinado del 80,5%. p.f. = 163-165°C. Se obtiene una muestra analítica por medio de recrystalización a partir de metanol absoluto. Análisis calculado para $C_{24}H_{26}N_2O_5$: C, 68,23; H, 6,20; N, 6,63. Hallado: C, 68,07; H, 6,04; N, 6,92.

Ejemplo 66

N-(9-Bencil-6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-propionamida

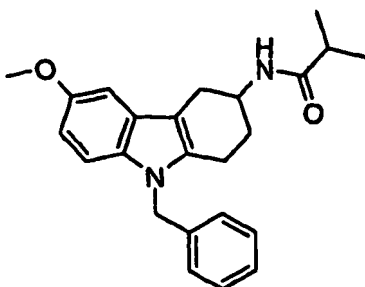
ES 2 339 480 T3

Se suspende sal del ácido 9-bencil-6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ilamina maleico (100 mg, 0,237 mmol) en diclorometano (2 ml) bajo nitrógeno y se añade trietilamina (0,099 ml, 0,711 mmol) seguido por cloruro de propionilo (0,021 ml, 0,237 mmol). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentra en vacío y se purifica el residuo directamente mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 25%/hexanos seguido por acetato de etilo al 60%/hexanos para obtener 61 mg (71%) de un sólido. EM (EV): m/z 363 (M+1), 361 (M-1); RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 7,90 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,33-7,20 (m, 4H), 7,02 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 8,8, 2,2 Hz), 5,29 (s, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,95 (dd, 1H, J = 15,0, 5,3 Hz), 2,80 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,11 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 1,99 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,02 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

Se preparan los siguientes Ejemplos 67 y 68, según se describe esencialmente en el Ejemplo 66, usando cloruro de isobutilo y cloruro de ciclopropanocarbonilo respectivamente con sal del ácido 9-bencil-6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ilamina maleico.

Ejemplo 67

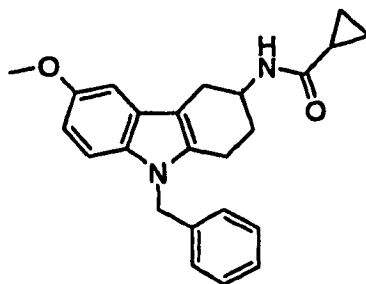
N-(9-Bencil-6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida



EM(EV): m/z 377 (M+1); RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 7,84 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,32-7,19 (m, 4H), 7,02 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 8,8, 2,2 Hz), 5,29 (s, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,95 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,83-2,63 (m, 2H), 2,52-2,36 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,02 (m, 6H).

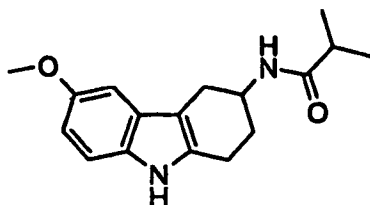
Ejemplo 68

(9-bencil-6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



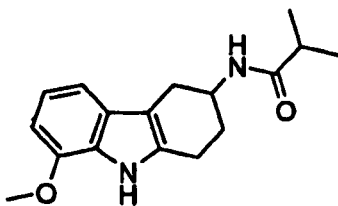
EM(EV): m/z 375 (M+1); RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 8,21 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,32-7,20 (m, 4H), 7,03 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 8,8, 2,2 Hz), 5,29 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,96 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 0,66 (m, 4H).

Preparación 6

N-(6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida

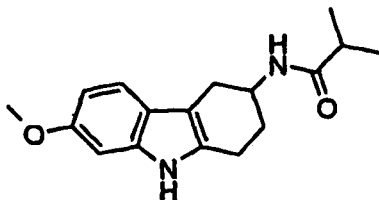
Se añade cloruro de acetilo (8,5 ml, 120 mmol) a etanol absoluto (30 ml) y se agita durante 1 hora. Se añade clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (1,74 g, 10 mmol) y *N*-(4-oxo-ciclohexil)-isobutiramida (Preparación 2) (1,83 g, 120 mmol) y se somete a reflujo con agitación durante 56 horas. Se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (100 ml) y se lava con disolución de bicarbonato de sodio (2 x 50 ml), salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra en vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano y se hace pasar a través de una almohadilla de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20%/diclorometano para obtener 2,32 g de un sólido. Se tritura el sólido en éter dietílico con una pequeña cantidad de diclorometano, se filtra y se seca bajo un sistema de vacío central para obtener 2,14 g (75%) de un sólido blancuzco. EM (EV): *m/z* 287 (M+1), 285 (M-1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 10,52 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,13 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 6,85 (s, 1H), 6,64 (dd, 1H, *J* = 8,8, 2,2 Hz), 4,02 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 2,90 (dd, 1H, *J* = 15,0, 5,3 Hz), 2,78 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,03 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz).

Preparación 7

N-(8-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida

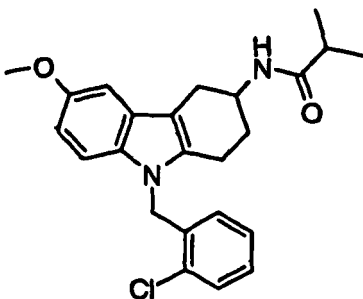
Se añade cloruro de acetilo (34,1 ml, 480 mmol) en porciones a etanol absoluto (120 ml) enfriado en un baño de hielo y se agita durante 2 horas. Se añade clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (1,74 g, 10 mmol) y *N*-(4-oxo-ciclohexil)-isobutiramida (Preparación 2) (1,83 g, 120 mmol) y se somete a reflujo con agitación durante 18 horas. Se siguen los procedimientos esencialmente según se describe en la Preparación 6, anteriormente, para dar 6,0 g de goma verde tras el tratamiento. Se hace pasar a través de una almohadilla de sílice eluyendo con diclorometano/acetato de etilo al 25% para dar 1,29 g de una espuma marrón. Se purifica el residuo además por medio de cromatografía de resolución rápida, eluyendo con diclorometano, diclorometano/acetato de etilo al 25% y a continuación un gradiente hasta diclorometano/acetato de etilo al 40% para obtener un sólido color bronce pálido. Se tritura en éter dietílico con un poco de hexano para dar 421 mg (4%) de un sólido blancuzco. EM (EV): *m/z* 287 (M+1), 285 (M-1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 10,77 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 6,95 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 6,86 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 6,61 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 4,02 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,89 (dd, 1H, *J* = 15,0, 5,3 Hz), 2,76 (m, 2H), 2,50-2,34 (m, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,03 (d, 6H, *J* = 7,0 Hz).

Preparación 8

N-(7-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida

Se siguen los procedimientos esencialmente según se describe en la Preparación 6, anteriormente, usando cloruro de acetilo (26 ml, 360 mmol) y etanol absoluto (90 ml) con clorhidrato de 3-metoxifenilhidrazina (5,24 g, 30 mmol) y *N*-(4-oxo-ciclohexil)-isobutiramida (5,50 g, 30 mmol). Una vez completado, se diluye la reacción con acetato de etilo (200 ml) y se lava con NaOH 0,5N y disolución de bicarbonato de sodio. Se filtran los sólidos de la fase orgánica, se tritura en diclorometano y se filtra para dar 2,67 g (31%) de un sólido gris. EM (EV): *m/z* 287 (M+1), 285 (M-1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 10,52 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,78 (s, 1H), 6,60 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,00 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,87 (dd, 1H, J = 14,8, 5,1 Hz), 2,76 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,03 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

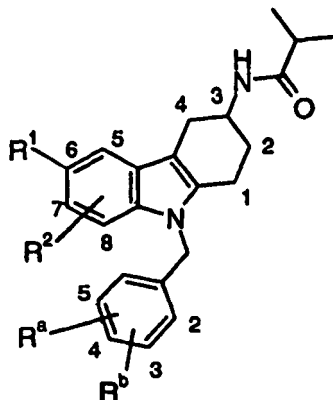
Ejemplo 69

N-[9-(2-Cloro-bencil)-6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

Se disuelve *N*-(6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparación 6) (100 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) bajo nitrógeno. Se añade gota a gota bis(trimetilsilil)amida de potasio (0,77 ml, 0,385 mmol, 0,5N en tolueno) y se agita 25 minutos. Se añade lentamente 2-clorobencilbromuro (0,050 ml, 0,385 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se extingue con disolución saturada de cloruro de amonio (0,5 ml) y se diluye con un volumen de diclorometano y agua (1 ml). Se hace pasar a través de una columna Varian Chem Elut para eliminar la porción acuosa y se concentra en vacío. Como alternativa, se trata con acetato de etilo/agua y se seca sobre MgSO₄. Se purifica el residuo resultante por medio de cromatografía de resolución rápida, eluyendo con diclorometano con un gradiente hasta acetato de etilo al 10%/diclorometano para obtener 99 mg (69%) de un sólido blanco. EM (EV): *m/z* 411, 413 (M+1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,86 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,28 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,17 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,68 (dd, 1H, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,24 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,36 (s, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,98 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,75-2,61 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 2,52 (m, 1H).

ES 2 339 480 T3

Usando el derivado de tetrahydrocarbazol adecuado a partir de las Preparaciones 3, 6, 7 u 8 anteriores o como se preparó esencialmente según se describe en las Preparaciones 4 ó 4a anteriormente, los Ejemplos 70-89, en la siguiente Tabla, se preparan esencialmente alquilando el tetrahydrocarbazol con el bencilhaluro adecuado según se describe en el Ejemplo 69.



Ej.	R ¹	R ²	R ^a	R ^b	EM(EV) m/z	HPLC (T _r , %)
70	6-OMe	H	3-Cl	H	411 (M+1)	2,85 minutos, (100%)
71	6-OMe	H	4-Cl	H	411,413 (M+1)	2,91 minutos, (100%)
72	6-OMe	H	2-OMe	H	407 (M+1)	2,77 minutos, (99,3%)
73	6-OMe	H	3-OMe	H	407 (M+1)	2,58 minutos, (100%)
74	6-OMe	H	4-OMe	H	407 (M+1)	2,59 minutos, (98,3%)
75	6-OMe	H	H	H	377 (M+1)	2,69 minutos, (96,3%)
76	H	8-OMe	H	H	377 (M+1)	3,21 minutos, (97,2%)
77	H	7-OMe	H	H	377 (M+1)	2,72 minutos, (100%)
78	6-OMe	H	2-F	H	395 (M+1)	2,77 minutos, (98,6%)
79	6-OMe	H	3-F	H	395 (M+1)	2,65 minutos, (99,5%)
80	6-OMe	H	4-F	H	395 (M+1)	2,63 minutos, (100%)
81	6-Cl	H	3-Br	H	459, 461 (M+1), 517, 519 (M+AcO) ⁻	4,34 minutos, (100%)
82	6-Cl	H	3-Me	H	395, 397 (M+1)	4,22 minutos, (100%)
83	6-Cl	H	3-CF ₃	H	449, 451 (M+1), 447, 449 (M-1)	4,00 minutos, (100%)
84	6-Cl	H	3-CO ₂ Me	H	439, 441 (M+1), 437 (M-1) ⁻	3,18 minutos, (100%)
85	6-CN	H	H	H	372 (M+1; IQPA-pos)	CLEM (Procedimiento C) 4,86 minutos, (98%)

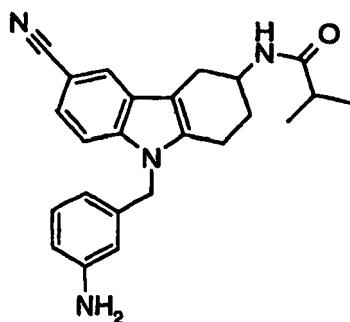
ES 2 339 480 T3

(Continuación)

Ej.	R1	R2	Ra	Rb	EM(EV) m/z	HPLC (Tr, %)
86	6-CN	H	3-Br	H	450, 452 (M+1; IQPA-pos)	CLEM (Procedimiento C) 7,03 minutos, (96%)
87	6-CN	H	4-OMe	H	402 (M+1; IQPA-pos)	CLEM (Procedimiento D) 2,27 minutos, (92%)
88	6-CN	H	3-NO ₂	H	417 (M+1; IQPA-pos)	CLEM (Procedimiento E) 2,0 minutos, (95%)
89	6-CN	H	3-F	5-F	408 (M+1; IQPA-pos)	CLEM (Procedimiento C) 5,3 minutos, (98%)

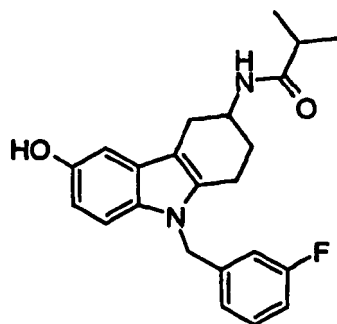
Ejemplo 90

N-[9-(3-Amino-bencil)-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



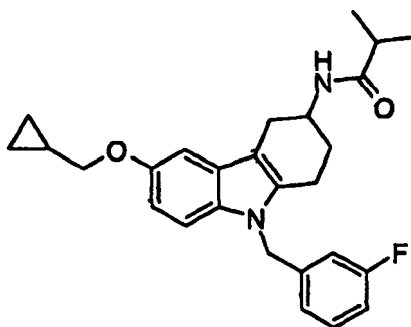
Se añade sulfuro de platino (5% en peso sobre carbono) (120 mg) a una disolución de N-[6-ciano-9-(3-nitro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (Ejemplo 88) (470 mg, 1,1 mmol) y metanol (50 ml). Se purga y se rellena el recipiente de reacción con nitrógeno (3x), a continuación con hidrógeno (3x3,7 atmósferas (55 psi)). Se sella el recipiente de reacción aproximadamente a 3,7 atmósferas (55 psi) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtra la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite® y se lava la torta del filtro con metanol. Se concentra bajo presión reducida y se purifica el residuo bruto por medio de cromatografía de resolución rápida (metanol al 2,5%/cloruro de metileno) para dar el compuesto del título. CLEM (Procedimiento D): m/z 387,1 (M+1, IQPA); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,97 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,03-4,06 (m, 1H), 3,01 (dd, 1H), 2,72-2,86 (m, 2H), 2,55 (dd, 1H), 2,38-2,46 (m, 1H), 1,98-2,02 (m, 2H), 1,79-1,87 (m, 1H), 1,04 (d, 3H), 1,02 (d, 3H).

Ejemplo 91

N-[9-(3-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

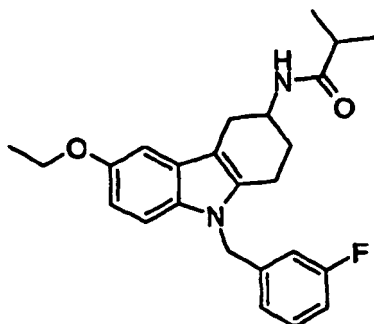
Se añade una disolución de tribromuro de boro en diclorometano (1,0M, 33 ml, 33 mmol) a *N*-[9-(3-fluoro-bencil)-6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (Ejemplo 79) (2,60 g, 6,59 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se extingue lentamente con metanol y se concentra bajo vacío alto. Se purifica el residuo por medio de cromatografía en sílice (metanol al 15% en acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (1,34 g, 53%). EM (EV): m/z 381(M+1); RMN de ^1H (CD_3OD): 8,28 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,78- 6,85 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,05 (dd, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,47-2,67 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,17 (d, 6H).

Ejemplo 92

N-[6-Ciclopropilmetoxi-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

Se agita *N*-[9-(3-fluoro-bencil)-6-hidroxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (167 mg, 0,44 mmol), bromuro de ciclopropilmetilo (59 mg, 0,44 mmol) y carbonato de cesio (172 mg, 0,53 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. Se diluye la reacción con acetato de etilo, se lava con agua (2x), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por medio de cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo al 10 a 100%/hexanos para obtener el compuesto del título (101 mg, 53%). EM (EV): m/z 435 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,28 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,60 (s ancho, 1H, NH), 5,22 (s, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,15 (dd, 1H), 2,60-2,81 (m, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,34 (m, 1H), 1,18 (m, 6H), 0,65 (d, 2H), 0,39 (d, 2H).

Ejemplo 93

N-[6-Etoxi-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

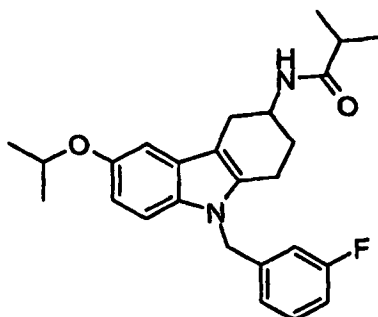
ES 2 339 480 T3

Se añade N-[9-(3-fluoro-bencil)-6-hidroxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (175 mg, 0,46 mmol), yoduro de etilo (72 mg 0,46 mmol) e hidruro de sodio (suspensión en aceite mineral al 60%, 37 mg, 0,92 mmol) a dimetilformamida (1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se diluye la reacción con acetato de etilo, se lava con agua (2x), se seca sobre sulfato de sodio y concentrar. Se vuelve a cristalizar a partir de acetato de etilo/hexanos para obtener el compuesto del título (107 mg, 57%): EM (EV): m/z (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,28 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,58 (s ancho, 1H, NH), 5,22 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,15 (dd, 1H), 2,60-2,81 (m, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,45 (t, 1H), 1,18 (m, 6H).

Se preparan los Ejemplos 94 y 95 siguientes, siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 93 usando el haluro de alquilo adecuado y N-[9-(3-fluoro-bencil)-6-hidroxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida.

Ejemplo 94

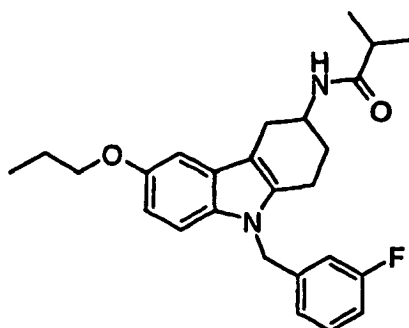
N-[9-(3-Fluoro-bencil)-6-isopropoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



EM (EV): m/z 423 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,23 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 5,58 (s ancho, 1H, NH), 5,22 (s, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,60-2,81 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,39 (d, 6H), 1,18 (m, 6H).

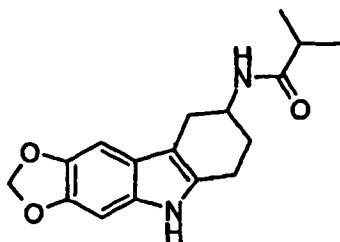
Ejemplo 95

N-[9-(3-Fluoro-bencil)-6-propoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



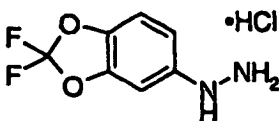
EM (EV): m/z 423 (M+1); RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,99 (s, 1H, NH), 7,26 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,27 s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,96 (t, 2H), 3,08 (dd, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,79-1,97 (m, 3H), 1,18 (m, 6H), 1,09 (t, 3H).

Preparación 9

N-(6,7,8,9-Tetrahidro-5H-1,3-dioxo-9-aza-ciclopenta[b]fluoren-6-il)-isobutiramida

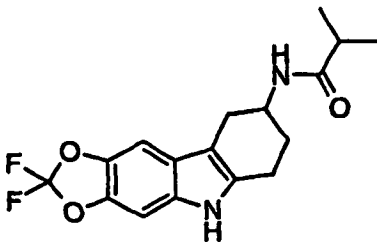
Se añade N-(4-oxo-ciclohexil)-isobutiramida (974 mg, 5,32 mmol) y una suspensión de sal clorhidrato de benzo [1,3]dioxol-5-il-hidrazina (Clema, G. R.; Weiss, J. J. Chem. Soc. (1945), 702.) (1,00 g, 5,32 mmol) a 7 ml de agua y ácido clorhídrico concentrado (3 ml). Se calienta la reacción hasta 90°C durante 12 horas y se enfría hasta temperatura ambiente. Se recoge el sólido resultante por medio de filtración en vacío, se aclara con agua y se coloca bajo vacío alto durante 12 horas para dar el compuesto del título (1,20 g, 75%) como un sólido marrón oscuro, p.f. = 198-200°C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (s a, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,78 (s, 1), 5,91 (s, 2H), 5,57 (s a, 1H), 4,40 (s a, 1H), 3,00 (dd, J = 15,4, 5,1 Hz, 1H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,50 (dd, J = 15,4, 6,5 Hz, 1H), 2,30 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Preparación 10

Sal clorhidrato de (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-hidrazina

Se añade lentamente una disolución de nitrito de sodio (1,40 g, 20,3 mmol) en agua (11 ml) a un matraz que contiene 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilamina (3,41 g, 19,7 mmol), agua (14 ml) y ácido clorhídrico concentrado (5 ml) a -5°C. Se enfría la reacción hasta -10°C a continuación se añade cloruro de estaño (II) (11,20 g, 49,6 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (9 ml). Se agita la reacción durante una hora y se recoge el sólido resultante por filtración. Se disuelve el sólido en cloruro de metileno (20 ml) y se trata con acetona (5 ml). Se lava la disolución orgánica resultante con agua (50 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se agita el aceite resultante con ácido clorhídrico 2N (100 ml) durante 12 horas. Se recoge un sólido por filtración, se lava con agua y se seca en un horno de vacío a 40°C durante la noche para dar el compuesto del subtítulo (1,14 g, 26%) como un polvo rojo. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,32 (s a, 3H), 8,45 (s a, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H).

Preparación 11

N-(2,2-Difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3-dioxo-9-aza-ciclopenta[b]fluoren-6-il)-isobutiramida

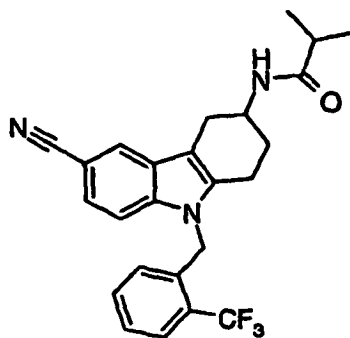
Se añade N-(4-oxo-ciclohexil)-isobutiramida (933 mg, 5,09 mmol) a una suspensión de sal clorhidrato de (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-hidrazina (1,14 g, 5,09 mmol), agua (7 ml) y ácido clorhídrico concentrado (3 ml). Se calienta la reacción a 90°C durante 12 horas con agitación y se enfría hasta temperatura ambiente. Se recoge el sólido

ES 2 339 480 T3

resultante por medio de filtración en vacío, se aclara con agua y se coloca en un horno de vacío durante 5 horas para dar el compuesto del subtítulo (732 mg, 43%) como un sólido color bronce. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (s a, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,54 (d a, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,40 (s a, 1H), 3,03 (dd, $J = 15,3, 5,1$ Hz, 1H), 2,88-2,71 (m, 2H), 2,51 (dd, $J = 15,3, 7,0$ Hz, 1H), 2,33 (quinteto, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,12-1,91 (m, 2H), 1,16 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Ejemplo 96

N-[6-Ciano-9-(2-trifluorometil-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

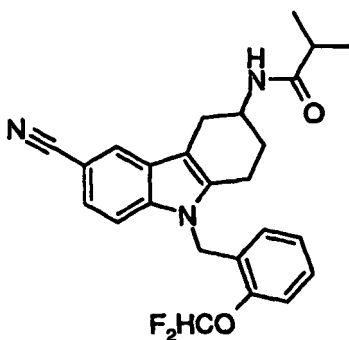


Se suspende hidruro de sodio (al 60% en aceite, 48 mg, 1,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,5 ml) y se enfría hasta 0°C. Se añade lentamente una disolución de *N*-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (281 mg, 1,00 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,5 ml) por medio de una jeringa y se agita 10 minutos antes de calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade bromuro de 2-(trifluorometil)bencilo (263 mg, 1,10 mmol) y se agita aproximadamente 16 horas. Se añade acetato de etilo (75 ml), se lava con agua (50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se tritura el residuo con hexanos:cloruro de metileno en una relación 2:1 para dar el compuesto del título (333 mg, 76%). EM (EV): m/z 440 ($M+1$); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,83 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 3H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,53-5,51 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,47-4,30 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 3H), 2,33 (septeto, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,16-2,11 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); p.f. = 222-225°C.

Se preparan los Ejemplos 97 a 100 siguientes usando tetrahydrocarbazoles como los obtenidos en las Preparaciones 3, 9 y 11, y el bencilhaluro adecuado, siguiendo esencialmente los procedimientos según los descritos en el Ejemplo 96, anteriormente.

Ejemplo 97

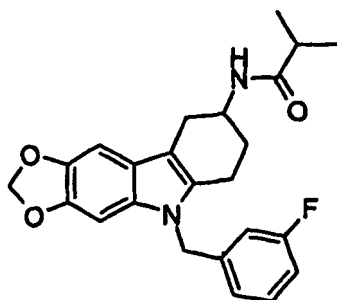
N-[6-Ciano-9-(2-difluorometoxi-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



EM (EV): m/z 438 ($M+1$); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (s, 1H), 7,37-7,15 (m, 4H), 7,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,62 (t, $J = 73,4$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,52 (d a, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,38 (t a, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,16 (dd, $J = 15,4, 5,1$ Hz, 1H), 2,74-2,59 (m, 3H), 2,33 (septeto, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,17-1,97 (m, 2H), 1,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); p.f. = 217-219°C.

Ejemplo 98

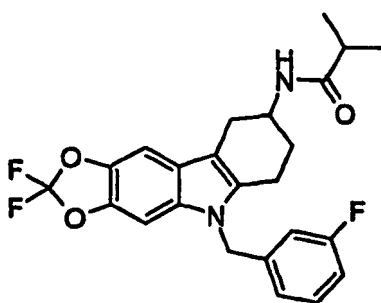
N-[9-(3-Fluoro-bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3-dioxo-9-aza-ciclopenta[b]fluoren-6-il]-isobutiramida



EM (EV): m/z 409 (M+1); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,28-7,20 (m, 1H), 6,95-6,86 (m, 2H), 6,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,65-6,60 (m, 2H), 5,90 (s, 2H), 5,51 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,40 (s a, 1H), 3,05 (dd, J = 15,4, 5,0 Hz, 1H), 2,95-2,53 (m, 3H), 2,32 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 2,17-1,98 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 3H); p.f. = 250-255°C.

Ejemplo 99

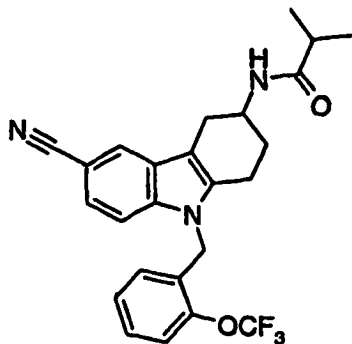
N-[2,2-Difluoro-9-(3-fluoro-bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3-dioxo-9-aza-ciclopenta[b]fluoren-6-il]-isobutiramida



EM (EV): m/z 445 (M+1); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,29-7,22 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,94 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,50 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,40 (s a, 1H), 3,09 (dd, J = 15,3, 5,0 Hz, 1H), 2,75-2,54 (m, 3H), 2,32 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 3H); p.f. = 197- 199°C.

Ejemplo 100

N-[6-Ciano-9-(2-trifluorometoxi-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



EM (EV): m/z 456 (M+1); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,58-5,51 (m, 1H), 5,34

ES 2 339 480 T3

(s, 2H), 4,46-4,33 (m, 1H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,78-2,57 (m, 3H), 2,33 (septeto, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,19-2,07 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,16 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); p.f. = 224-225°C.

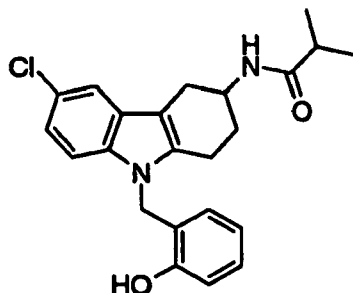
5 Ejemplo 101

N-[6-Cloro-9-(2-hidroxi-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

10

15

20



25

30

35

Se disuelve *N*-[6-cloro-9-(2-metoxi-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (Ejemplo 19) (100 mg, 0,24 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) bajo nitrógeno y se enfría en un baño de salmuera/hielo hasta 0°C. Se añade lentamente tribromuro de boro (1M en diclorometano, 1,22 ml, 1,22 mmol). Tras 30 minutos se retira el baño de hielo y se deja calentar hasta temperatura ambiente durante 4 horas. Se diluye con acetato de etilo (12 ml) y se lava con agua. Se extrae la porción acuosa con acetato de etilo (3x). Se combina todas las porciones orgánicas, se lava con agua, salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra en vacío hasta obtener un residuo. Se eluye el residuo a través de una almohadilla de sílice con acetato de etilo al 25%/diclorometano para obtener 93 mg (96%) de un sólido color bronce. EM (EV): m/z 397, 399 (M+1), 395, 397 (M-1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): 5,83 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,45 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,04 (m, 2H), 6,86 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 6,63 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 6,32 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 5,23 (s, 2H), 4,02 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H, $J = 15,2, 5,1$ Hz), 2,84-2,66 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,02 (m, 7H).

40

Se preparan los Ejemplos 102 y 103, usando el precursor de metoxibencilo adecuado a partir de los Ejemplos 23 y 27, siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 101.

Ejemplo 102

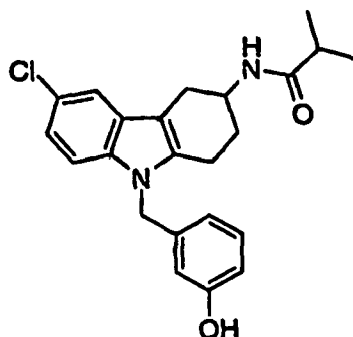
N-[6-Cloro-9-(3-hidroxi-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

45

50

55

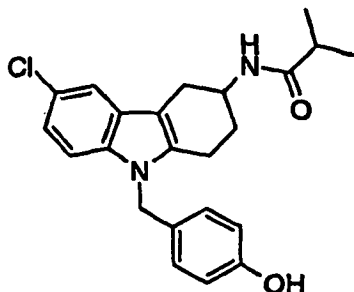
60



65

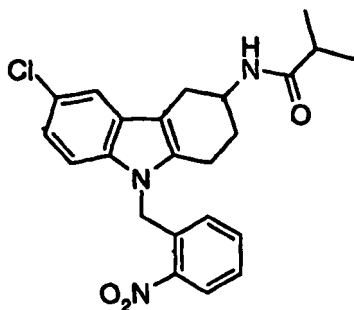
EM (EV): m/z 397, 399 (M+1), 395, 397 (M-1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 9,36 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,12-7,03 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,50 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,35 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,01 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H, $J = 15,0, 4,8$ Hz), 2,85-2,64 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,02 (m, 6H).

Ejemplo 103

N-[6-Cloro-9-(4-hidroxi-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

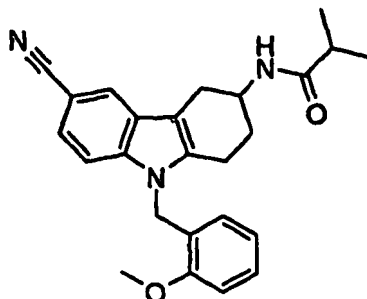
EM(EV): m/z 397, 399 (M+1), 395, 397 (M-1); RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 9,36 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,04 (dd, 1H, J = 8,6, 2,0 Hz), 6,90 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,68 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 5,21 (s, 2H), 4,01 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H, J = 15,0, 4,8 Hz), 2,77 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,02 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 104

N-[6-Cloro-9-(2-nitro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

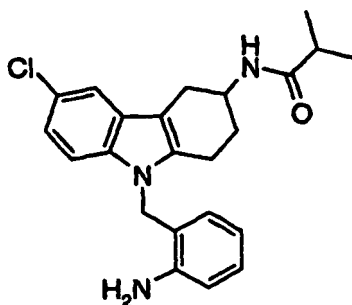
Se suspende hidruro de sodio (60%, 120 mg, 3 mmol) en DMF anhidro (2,5 ml) bajo nitrógeno y se enfría en un baño de hielo. Se añade lentamente *N*-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (preparar esencialmente según se describe en la Preparación 4) (727 mg, 2,5 mmol) disuelta en DMF (8 ml). Tras 10 minutos se retira el baño de hielo y se deja calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade DMF (25 ml) y se enfría en un baño de hielo seco/acetona. Se añade gota a gota una disolución de 2-nitrobencilbromuro (648 mg, 3 mmol) en DMF (2,5 ml). Se agita durante 18 horas, dejando calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo/éter dietílico (100 ml/50 ml). Se separa y se lava la porción acuosa con acetato de etilo (50 ml). Se combinan las fases orgánicas y se lava con ácido clorhídrico 1N (2 x 100 ml), salmuera (2 x 100 ml), se seca (MgSO_4) y se concentra en vacío para obtener un sólido amarillo. Se purifica por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con diclorometano y a continuación un gradiente hasta acetato de etilo al 10%/diclorometano para obtener 833 mg (79%) de un sólido amarillo. EM (EV): m/z 426, 428 (M+1), 424, 426 (M-1); RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 8,21 (dd, 1H, J = 7,9, 1,3 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,60-7,51 (m, 3H), 7,40 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,03 (dd, 1H, J = 8,6, 2,0 Hz), 6,18 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 5,75 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 2,99 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,74-2,53 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,01 (m, 6H).

Ejemplo 105

N-[6-Ciano-9-(2-metoxi-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

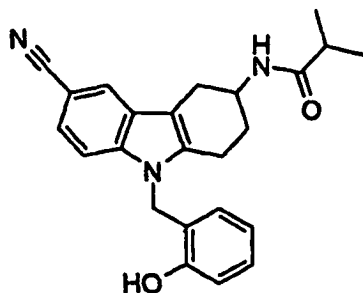
Se siguen los procedimientos según se describen esencialmente en el anterior Ejemplo 104, usando *N*-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (3,38 g, 12 mmol) y se trata con hidruro de sodio (580 mg, 14,4 mmol). Se enfría la sal de sodio formada en un baño de hielo seco/acetonitrilo y se añade 2-metoxibencilcloruro (1,84 ml, 13,2 mmol) en DMF (2 ml) a -35 hasta -30°C. Se retira el baño y se deja calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante 3 horas con agitación. Se añade agua (250 ml) gota a gota, enfriando en un baño de hielo mientras se agita durante 30 minutos. Se filtra el precipitado resultante y se seca bajo un sistema de vacío central a 45°C durante 18 horas. Se tritura y se somete a ultrasonido el material en éter dietílico durante 1,5 horas, se filtra y se seca para dar 3,98 g (83%) de un sólido blancuzco. EM (EV): *m/z* 402 (M+1), 400 (M-1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,98 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 8,3, 1,3 Hz), 7,26 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,80 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,34 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,02 (dd, 1H, J = 15,4, 5,3 Hz), 2,84-2,65 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,57 (dd, 1H, J = 15,3, 8,6 Hz), 1,98 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,02 (m, 6H).

Ejemplo 106

N-[9-(2-Amino-bencil)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

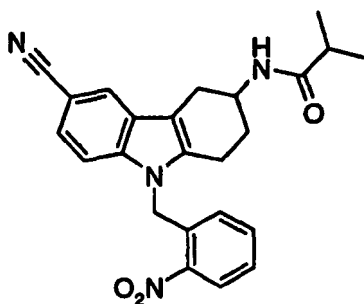
Se disuelve cloruro de estaño (II) dihidrato (2,15 g, 9,5 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y añadirlo a *N*-[6-cloro-9-(2-nitro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (Ejemplo 104) (810 mg, 1,9 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (10 ml). Se calienta la reacción a 60°C durante 1,5 horas. Se deja enfriar y se añade NaOH 5N (27 ml) hasta pH = 11-12. Se extraen los sólidos suspendidos en acetato de etilo (4x). Se combinan las porciones orgánicas y se lava con agua, salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra en vacío para obtener un sólido. Se hace pasar a través de una almohadilla de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25%/diclorometano para obtener 640 mg (85%). EM (EV): *m/z* 396, 398 (M+1), 394 (M-1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,86 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,04 (dd, 1H, J = 8,6, 2,0 Hz), 6,93 (dt, 1H, J = 7,5, 1,3 Hz), 6,71 (dd, 1H, J = 8,1, 1,1 Hz), 6,37 (dt, 1H, J = 7,5, 1,3 Hz), 5,89 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 5,14 (m, 4H), 4,03 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,03 (d, 3H, J = 4,0 Hz), 1,02 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

Ejemplo 107

N-[6-Ciano-9-(2-hidroxi-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

Se siguen los procedimientos esencialmente según se describen en el anterior Ejemplo 101, usando N-[6-ciano-9-(2-metoxi-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (Ejemplo 105) (3,90 g, 9,71 mmol) para dar, tras el tratamiento, 4,4 g de un sólido. Se disuelve parcialmente en diclorometano/THF/acetona y una pequeña cantidad de metanol. Se filtran y disuelven los sólidos restantes en THF/metanol. Se aplican las dos disoluciones en una almohadilla grande de sílice y se eluye con diclorometano, acetato de etilo al 25%/diclorometano y 50% acetato de etilo/diclorometano para un volumen total de 3-4 litros. Se concentra en vacío para dar un sólido marrón. Se tritura el sólido en diclorometano y se filtra para dar 3,15 g (84%) de un sólido blanco. EM (EV): m/z 388 (M+1), 386 (M-1); RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 9,87 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,40 (m, 1H), 7,08 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,65 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,30 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,01 (dd, 1H, J = 15,4, 4,8 Hz), 2,88-2,68 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,02 (m, 6H).

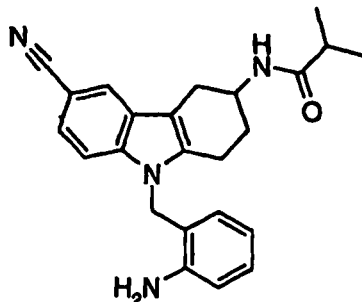
Ejemplo 108

N-[6-Ciano-9-(2-nitro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describe en el Ejemplo 104, usando N-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparación 3) (5,63 g, 20 mmol), hidruro de sodio (0,96 g, 24 mmol) y bromuro de 2-nitrobencilo (5,18 g, 24 mmol). Tras el tratamiento, se concentra la disolución en vacío y cuando el volumen sea una suspensión, se filtra y se seca bajo un sistema de vacío central para obtener 6,33 g (76%) de un sólido amarillo que se usa sin otra purificación. EM (EV): m/z 417 (M+1), 415 (M-1); RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 8,22 (dd, 1H, J = 7,3, 2,0 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H, J = 8,4, 1,3 Hz), 6,20 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 5,83 (s, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,05 (dd, 1H, J = 15,4, 4,8 Hz), 2,77-2,57 (m, 3H), 2,41 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,02 (m, 6H).

Ejemplo 109

N-[9-(2-Amino-bencil)-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

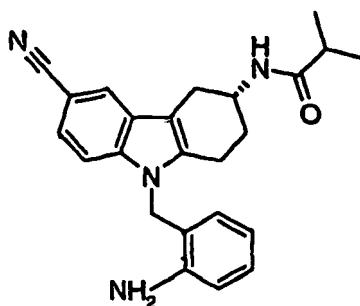


Se disuelve cloruro de estaño (II) dihidrato (16,70 g, 74,0 mmol) en etanol absoluto (35 ml) y añadirlo a N-[6-ciano-9-(2-nitro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (6,18 g, 14,8 mmol). Se añade ácido clorhídrico concentrado (35 ml) y se calienta a 60°C durante 2 horas. Se deja enfriar y se añade NaOH 5N (80 ml). Se extraen los sólidos suspendidos en acetato de etilo (150 ml). Se añade más NaOH 5N (5 ml) y se extrae con acetato de etilo (200 ml). Se combinan las porciones orgánicas y se lava con agua (2 x 200 ml), salmuera (150 ml), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra en vacío para obtener 3,45 g. Se tritura el material en diclorometano, se filtra y se seca bajo un sistema de vacío central para obtener 1,71 g (30%) de un sólido blanco. EM (EV): m/z 387 (M+1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,42 (m, 2H), 6,94 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 7,9, 0,9 Hz), 6,37 (dt, 1H, J = 7,4, 0,9 Hz), 5,90 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 5,19 (m, 4H), 4,05 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,71 (m, 2H), 2,59 (dd, 1H, J = 15,9, 8,4 Hz), 2,41 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,03 (d, 3H, J = 4,4 Hz), 1,01 (d, 3H, J = 4,4 Hz); HPLC: Tr = 1,95 minutos, (93%).

Se obtiene más producto alcalinizando la porción acuosa con NaOH 5N y extrayendo con dos volúmenes grandes de acetato de etilo. Se combinan las porciones orgánicas, se lava con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra en vacío para obtener 1,36 g de un sólido blancuzco que resultó el 92,6% por medio de HPLC. Se combina con el licor madre desde la trituration anterior y absorber en sílice con THF/diclorometano y aplicar a una almohadilla de sílice. Se eluye con un volumen grande de 1 diclorometano/acetato de etilo, 2 diclorometano/3 acetato de etilo, 1 diclorometano/2 acetato de etilo y a continuación directamente con acetato de etilo para obtener 1,96 g (34%) del producto como un sólido marrón claro. El espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆) fue coherente con el obtenido anteriormente. HPLC: T_r = 1,99 minutos, (96%).

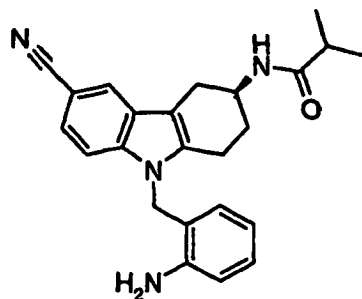
Ejemplo 110

R-N-[9-(2-Amino-bencil)-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



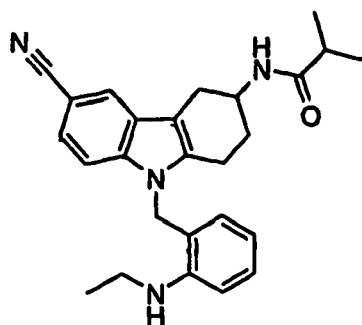
Se separa N-[9-(2-amino-bencil)-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida racémica (1,50 g) por medio de cromatografía quiral. Se usa una columna Chiralpak AD de 4,6 X 150 mm y se eluye con heptano/isopropanol (60/40) a un caudal de 0,6 ml/min con una detección de UV ajustada en 300 nm. Obtener 640 mg del compuesto del título como el Isómero 1 con ee = 98,4%.

Ejemplo 111

5-N-[9-(2-Amino-bencil)-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

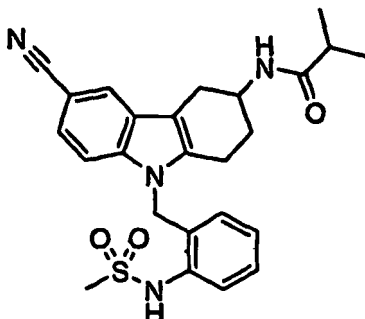
Se usan las condiciones del Ejemplo 110 para obtener 623 mg del compuesto del título como el Isómero 2 a partir de la cromatografía quiral con ee = 94,9%.

Ejemplo 112

N-[6-Ciano-9-(2-etilamino-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

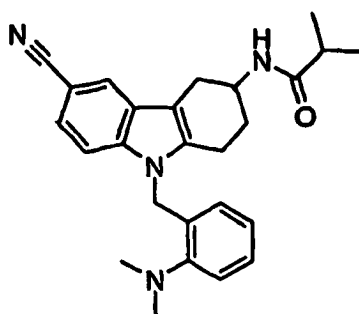
Se disuelve N-[9-(2-amino-bencil)-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (Ejemplo 109) (193 mg, 0,5 mmol) en DMF anhidro (2 ml) bajo nitrógeno. Se añade acetaldehído (0,34 ml, 0,6 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (191 mg, 0,9 mmol) y ácido acético (0,072 ml, 1,25 mmol) y se calienta a 40°C durante 6 horas. Se realiza la TLC (1 hexano/3 acetato de etilo) y se observa si el material de partida todavía está presente. Se añade más acetaldehído (0,010 ml, 0,18 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (60 mg, 0,3 mmol) y ácido acético (0,030 ml, 0,5 mmol) y se calienta a 40°C durante 18 horas. Se observa la TLC que muestra que la reacción todavía no está completa pero que se están formando nuevos subproductos. Se deja enfriar la reacción, se diluye con agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se combinan las porciones orgánicas y se lava con salmuera (40 ml), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra en vacío para dar 416 mg de un sólido marrón. Se absorbe sobre sílice con THF y una pequeña cantidad de metanol y se purifica por medio de cromatografía de resolución rápida. Se eluye con diclorometano, a continuación acetato de etilo al 10%/diclorometano con un gradiente hasta acetato de etilo al 50%/diclorometano para obtener 103 mg (50%) de un sólido blanco. EM (EV): m/z 415 (M+1), 413 (M-1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 0,9 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,42 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 5,85 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 5,25 (s, 2H), 5,06 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 4,04 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 3,04 (dd, 1H, J = 15,4, 5,3 Hz), 2,74-2,55 (m, 3H), 2,41 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,28 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,02 (m, 6H).

Ejemplo 113

N-[6-Ciano-9-(2-metanosulfonilamino-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

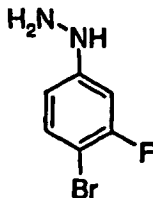
Se suspende *N*-[9-(2-amino-bencil)-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (Ejemplo 109) (116 mg, 0,3 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) bajo nitrógeno. Se añade cloruro de metanosulfonilo (0,028 ml, 0,36 mmol) y piridina (0,032 ml, 0,39 mmol), seguido por DMF anhidro (2 ml) para formar la disolución. Se agita 5,5 horas a temperatura ambiente. Se añade más cloruro de metanosulfonilo (0,010 ml, 0,13 mmol) y piridina (0,010 ml, 0,12 mmol) y se agita 18 horas a temperatura ambiente. Se diluye con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico 1N. Se retroextrae la porción acuosa con diclorometano. Se combinan las porciones orgánicas y se lava con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra en vacío para dar 74 mg de un aceite amarillo. Se absorbe el aceite sobre sílice con THF y una pequeña cantidad de metanol y se purifica por medio de cromatografía de resolución rápida. Se eluye con un gradiente en etapas de acetato de etilo al 10%/diclorometano, acetato de etilo al 25%/diclorometano y acetato de etilo al 50%/diclorometano para obtener 19 mg (14%) de un sólido amarillo claro. EM (EV): *m/z* 465 (M+1), 463 (M-1); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,43 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,43-7,36 (m, 3H), 7,31 (dt, 1H, *J* = 7,6, 1,0 Hz), 7,12 (dt, 1H, *J* = 7,5, 0,9 Hz), 6,21 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 5,54 (s, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,04 (dd, 1H, *J* = 15,4, 5,3 Hz), 2,70 (m, 2H), 2,59 (dd, 1H, *J* = 15,4, 8,4 Hz), 2,41 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,02 (m, 6H).

Ejemplo 114

N-[6-Ciano-9-furan-(2-dimetilamino-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

Se añade cianoborohidruro de sodio (0,030 g, 0,48 mmol), a *N*-[9-(2-aminobencil)-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (Ejemplo 109) (0,116 g, 0,3 mmol) y formaldehído al 37% (0,112 ml, 1,5 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Se agita a temperatura ambiente durante 16 horas tras la adición de ácido acético, una gota tras 1 hora, dos gotas tras 1,5 horas. Se extingue cuidadosamente la reacción con hidróxido de sodio 1N (5 ml). Se diluye la reacción con agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava el acetato de etilo, se extrae con agua, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a presión reducida. Se purifica el residuo resultante con cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos para obtener el producto (36 mg, rendimiento del 29%). CLEM (Procedimiento D): *m/z* 415 (M+1, IQPA). Correcto para C₂₆H₃₀N₄O, PM 414,56. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): 67,98 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,42 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,30 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 5,42 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,02 (dd, 1H, *J* = 15,2, 5,1 Hz), 2,73-2,56 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,02 (dd, 6H, *J* = 6,8, 3,7 Hz).

Preparación 12

(4-Bromo-3-fluoro-fenil)-hidrazina

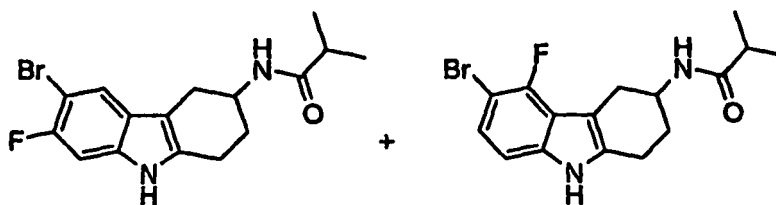
Se convierte 4-bromo-3-fluoroanilina al compuesto del título en un rendimiento del 71% según el procedimiento de Street, L.J.; y col. J. Med. Chem. (1993) 36, 1529-1538. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,32 (m, 1H), 6,71 (dd, 1H, $J = 10,8, 2,4$ Hz), 6,51 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,6$ Hz), 6,51 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,6$ Hz), 6,51 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,5$ Hz), 5,33 (s a, 1H), 3,62 (s a, 2H); HPLC: $T_r = 1,89$ minutos, (96%).

Se preparan las siguientes fenilhidrazinas (Preparaciones 13 a 15) usando las anilinas disponibles en el comercio siguiendo esencialmente los procedimientos de Street y col., J. Med. Chem. (1993) 36, 1529-1538.

Anilina disponible en el comercio	(Preparación N ^o)	Nombre del producto	Rendimiento	HPLC (T_r , %)
4-amino-3-clorobenzonitrilo	(13)	2-cloro-4-cianofenilhidrazina	25%	1,85 (98%)
2-fluoro-4-bromoanilina	(14)	2-fluoro-4-bromofenilhidrazina	22%	2,02 (94%)
4-amino-2-clorobenzonitrilo	(15)	3-cloro-4-cianofenilhidrazina·(1/3 $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$)	49%	1,80 (93%)

Preparación 16

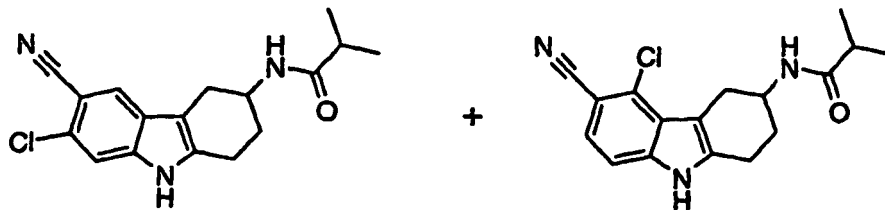
N-(6-Bromo-7-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida y *N*-(6-Bromo-5-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida



Se preparan los compuestos del título siguiendo esencialmente el procedimiento según se describe en la Preparación 4 (Procedimiento 2) con (4-bromo-3-fluoro-fenil)-hidrazina (Preparación 12) y *N*-(4-oxo-ciclohexil)-isobutiramida, para obtener un sólido color bronce que contiene una mezcla de isómeros 65:35 con un rendimiento general del 20%. EM (EV): m/z 353, 355 ($\text{M}+\text{H}$), 351, 353 ($\text{M}-\text{H}$); HPLC (Procedimiento A): $T_r = 2,22$ minutos, (95%).

Preparación 17

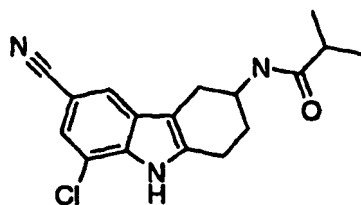
N-(7-Cloro-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida y *N*-(5-cloro-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida



Se preparan los compuestos del título siguiendo esencialmente el procedimiento según se describe en la Preparación 4 (Procedimiento 2) con 3-cloro-4-cianofenilhidrazina (1/3 Et₃N·HCl) (Preparación 15) y *N*-(4-oxo-ciclohexil)-isobutiramida, para obtener un sólido marrón que contiene una mezcla de isómeros 50:50 con un rendimiento general del 52%. EM (EV): *m/z* 316 (M+H), 314 (M-H); HPLC (Procedimiento A): T_r = 1,83 minutos, (82%).

Preparación 18

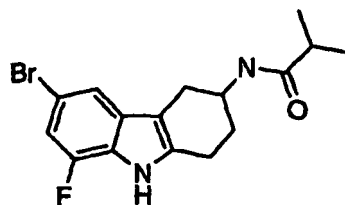
N-(8-Cloro-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida



Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento según se describe en la Preparación 4 (Procedimiento 2) con 2-cloro-4-cianofenilhidrazina (Preparación 13) y *N*-(4-oxo-ciclohexil)-isobutiramida, para obtener el compuesto del título como un polvo rosa con un rendimiento del 50%. EM (EV): *m/z* 316 (M+H), 314 (M-H); HPLC (Procedimiento A): T_r = 1,96, (90%).

Preparación 19

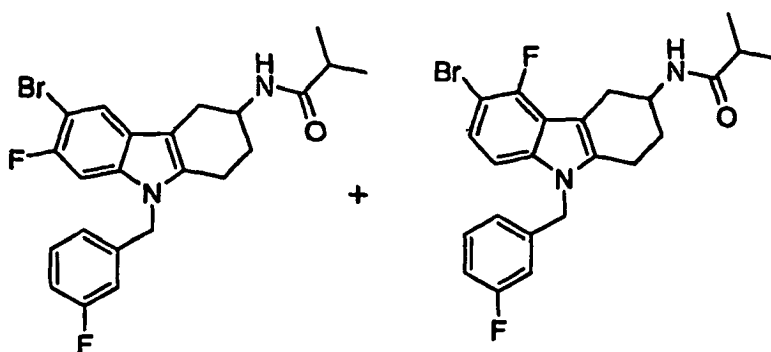
N-(6-Bromo-8-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida



Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento según se describe en la Preparación 4 (Procedimiento 2) con 2-fluoro-4-bromofenilhidrazina (Preparación 14) y *N*-(4-oxo-ciclohexil)-isobutiramida, para obtener el compuesto del título como una espuma bronce con un rendimiento del 32%. EM (EV): *m/z* 353, 355 (M+H), 351, 353(M-H); HPLC (Procedimiento A): T_r = 2,34, (89%).

Preparación 20

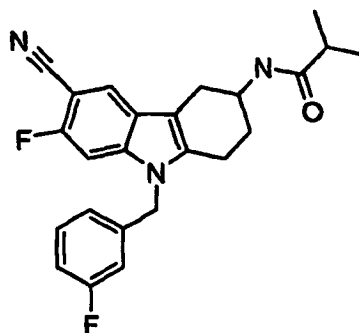
N-[6-Bromo-7-fluoro-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida y *N*-[6-bromo-5-fluoro-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



Se preparan los compuestos del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 96 con *N*-(6-bromo-7-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida y *N*-(6-bromo-5-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (mezcla 65:35) y bromuro de 3-fluorobencilo, para obtener un sólido blanco que contiene una mezcla de isómeros con un rendimiento general del 78%. EM (EV): m/z 461, 463 (M+1), 459, 461 (M-1); HPLC: T_r = 3,67 minutos, (59%); T_r = 3,92 minutos, (38%).

Ejemplo 115

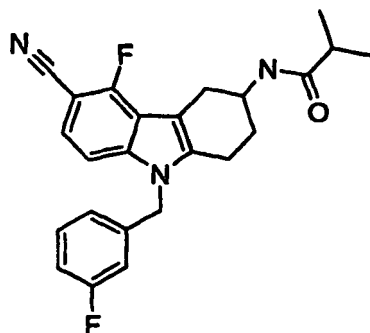
N-[6-Ciano-7-fluoro-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



Se disuelve una mezcla 65:35 de *N*-[6-bromo-7-fluoro-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida y *N*-[6-bromo-5-fluoro-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (500 mg, 1,08 mmol; Preparación 20) en *N*-metilpirrolidona (10 ml). Se hace burbujear la disolución resultante con nitrógeno durante 30 minutos, a continuación se añade cianuro de cobre (I) (291 mg, 3,25 mmol) y yoduro de cobre (I) (619 mg, 3,25 mmol). Se calienta hasta 130°C durante tres días, a continuación se enfría hasta temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con EtOAc (200 ml) y agua (100 ml). Se añade etilendiamina hasta que todos los sólidos se hayan disueltos (aproximadamente 20 ml). Se separan las fases, a continuación se lava la fase orgánica con agua (3 x 75 ml). Se seca la porción orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra la fase orgánica para dar 474 mg del producto bruto. Se separa el compuesto del título de esta mezcla por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-10%/CHCl₃), dando el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento del 20%. EM (EV): m/z 408 (M+1), 406 (M-1); HPLC: T_r = 2,51 minutos, (96%).

Ejemplo 116

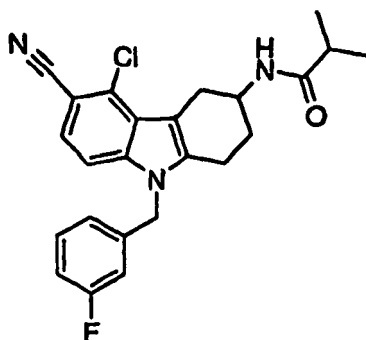
N-[6-Ciano-5-fluoro-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



De la mezcla obtenida en el Ejemplo 115, se separa el compuesto del título por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-10%/CHCl₃), dando el compuesto del título con un rendimiento del 7%. EM (EV): m/z 408 (M+1), 406 (M-1); HPLC: T_r = 2,60 minutos, (97%).

Ejemplo 117

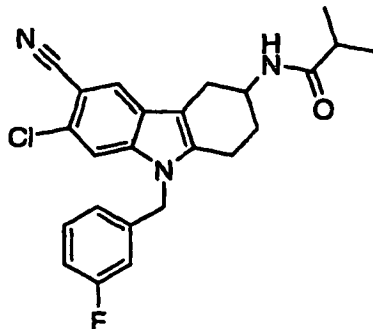
N-[5-Cloro-6-ciano-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento según se describe en el Ejemplo 96 con N-(7-cloro-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida y N-(5-cloro-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (mezcla 50:50 - Preparación 17) y bromuro de 3-fluorobencilo, para obtener una mezcla de regiosómeros. Se separa el compuesto del título de esta mezcla de regiosómeros usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-20%/CHCl₃), para dar el compuesto del título con un rendimiento del 5%. EM (EV): m/z 424 (M+1), 422 (M-1); HPLC (Procedimiento B): T_r = 6,87 minutos, (97%).

Ejemplo 118

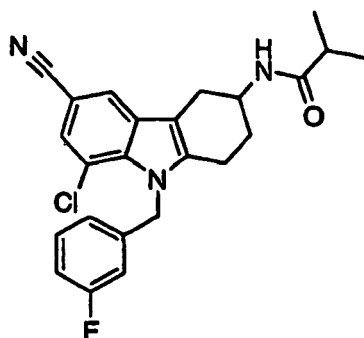
N-[7-Cloro-6-ciano-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



Se separa el compuesto del título de la mezcla de regiosómeros obtenidos en el Ejemplo 117 usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-20%/CHCl₃), para dar el compuesto del título con un rendimiento del 3%. EM (EV): m/z 424 (M+H), 422 (M-H); HPLC (Procedimiento B): T_r = 7,16 minutos, (100%).

Ejemplo 119

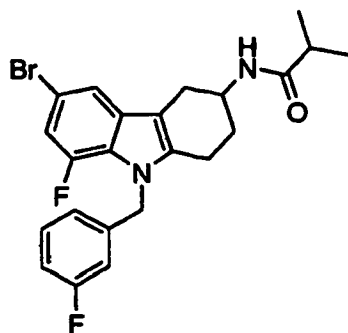
N-[8-Cloro-6-ciano-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento según se describe en el Ejemplo 96 con N-(8-cloro-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparación 18) y bromuro de 3-fluorobencilo, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento del 10%. EM (EV): 424 (M+1), 422 (M-1); HPLC (Procedimiento A): T_r = 3,18 (92%).

Ejemplo 120

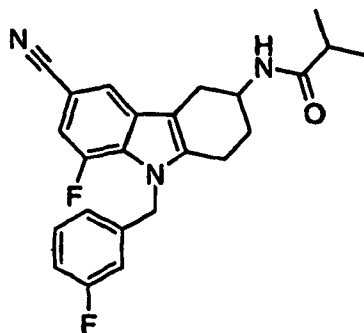
N-[6-Bromo-8-fluoro-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento según se describe en el Ejemplo 96 con N-(6-bromo-8-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparación 19) y bromuro de 3-fluorobencilo, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento del 36%. EM (EV): m/z 461, 463 (M+1), 459, 461 (M-1); HPLC (Procedimiento A): T_r = 4,60 (92%).

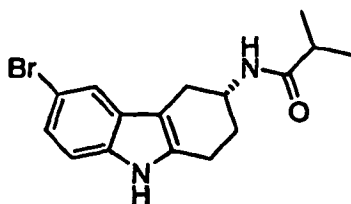
Ejemplo 121

N-[6-Ciano-8-fluoro-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



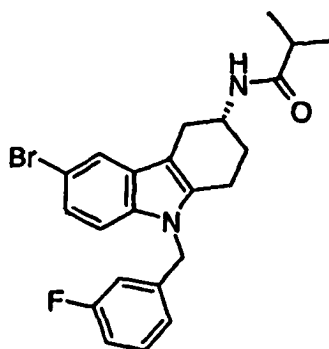
Siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 115 usando N-[6-bromo-8-fluoro-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida, se prepara el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento del 29%. EM (EV) 408 (M+1), 406 (M-1); HPLC (Procedimiento A): T_r = 2,75 (97%).

Preparación 21

(R)-N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida

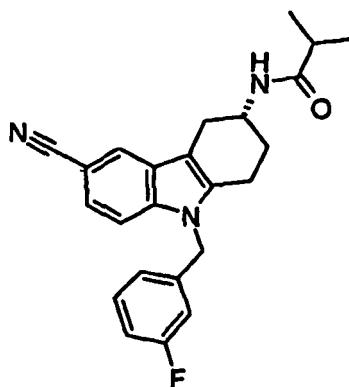
Se resuelve N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida por medio de cromatografía quiral usando una columna Chiralpak AD-H de 0,46 x 15 cm eluyendo con MeOH al 100%. Caudal = 0,6 ml/min. Se purifica usando Steady State Recycle (SSR) con dimetiletilamina para mejorar la resolución dando un e.e. >98%. El primero en eluir es el Isómero 1 (isómero S) mientras que el segundo isómero en eluir da el isómero R como el compuesto del título. EM (EV): m/z 335 (M+1), 337 (M+1+2).

Ejemplo 122

(R)-N-(9-Bencil-6-bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida

Se alquila (R)-N-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida con 1-bromometil-3-fluorobenceno usando procedimientos esencialmente según se describen en el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título. EM (EV): m/z 443 (M+1), 445 (M+1+2); p.f. = 204-207°C. (Se alquila el isómero S en una manera similar para obtener (S)-N-(9-bencil-6-bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida).

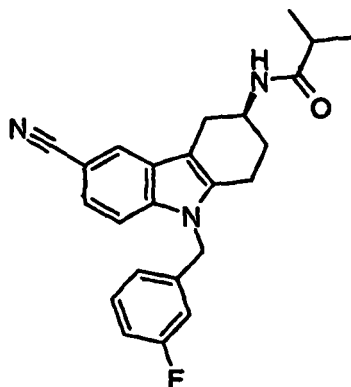
Ejemplo 123

(R)-N-(6-Ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida

La N-(6-ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida (Ejemplo 51), se resuelve en sus enantiómeros por medio de cromatografía quiral usando una columna Chiralpak AD-H de 0,46 x 15 cm eluyendo con EtOH/MeOH/heptanos: 15/10/75. Caudal = 0,6 ml/min. El primero en eluir es el Isómero 1 (R), como el compuesto del título con e.e. >99,5%. EM(EV): m/z 390 (M+1); p.f. = 223-225°C.

Ejemplo 124

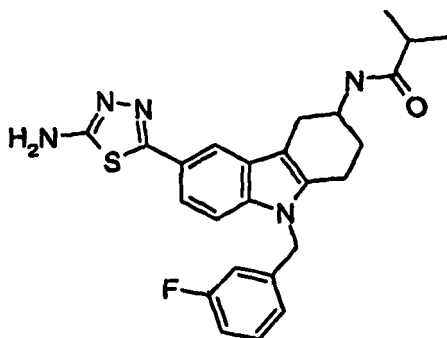
(S)-N-(6-Ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida



Se obtiene el compuesto del título a partir de cromatografía quiral según se describe para el Ejemplo 123. El segundo isómero a eluir es el isómero (S). EM (EV): m/z 390 (M+1); p.f. = 223-225°C.

Ejemplo 125

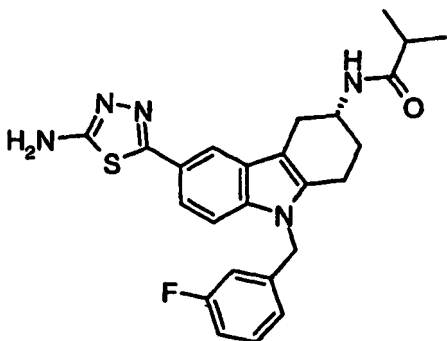
N-[6-(5-Amino[1,3,4]tiadiazol-2-il)-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida



Se calienta una mezcla de N-[6-ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida (Ejemplo 51) (0,500 g, 1,28 mmol) y tiosemicarbazida (0,129 g, 1,41 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) a 70°C bajo nitrógeno durante 18 horas. Se vierte la mezcla sobre una disolución de NH₄OH diluida y se recoge 0,510 g del precipitado resultante por filtración. Se forma la mezcla azeotrópica del precipitado con EtOH absoluto y se purifica por medio de cromatografía en sílice eluyendo con NH₄OH al 0,05% en EtOAc para dar 0,10 g de un sólido blanco. EM (EV): m/z 464 (M+1); HPLC: T_r = 1,89 minutos, (100%); p.f. = 251-254°C.

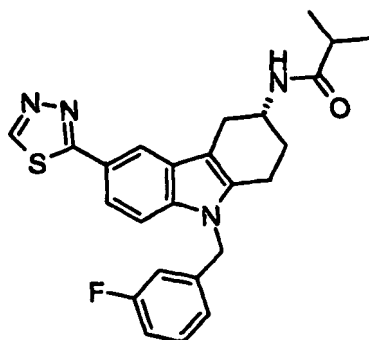
Ejemplo 126

(R)-N-[6-(5-Amino[1,3,4]tiadiazol-2-il)-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida



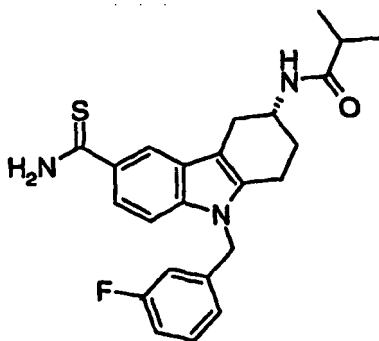
Se prepara el compuesto del título esencialmente de la manera según se describe en el Ejemplo 125, partiendo con (R)-N-(6-ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida (Ejemplo 123) para dar un sólido blanco. EM (EV): m/z 464 (M+1); HPLC: T_r = 1,88 minutos (95,6%).

Ejemplo 127

(R)-N-[9-(3-Fluorobencil)-6-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida

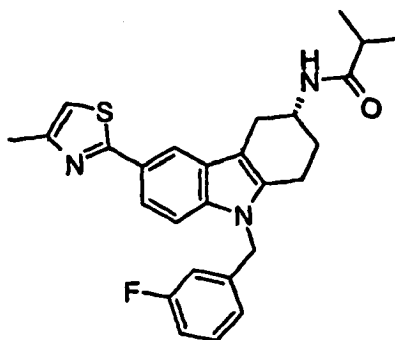
Se añade (R)-N-[6-(5-Amino [1, 3,4] tiadiazol-2-il)-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida (Ejemplo 126) (0,104 g, 0,224 mmol) a una disolución de isoamilnitrito (0,039 g, 0,337 mmol) en DMF a 60°C y se calienta durante 1 hora. Se extingue la reacción en agua y se extrae con EtOAc para dar 80 mg de un sólido amarillo. Se purifica sobre sílice eluyendo con gradiente de EtOAc al 25-90%/hexanos para dar 20 mg (20%). EM (EV) m/z 449 (M+1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 9,56 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,12 (dd, 2H), 6,84- 6,94 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,70-2,84 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,41 (septeto, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,04 (dd, 6H).

Preparación 22

(R)-N-(9-(3-Fluorobencil)-6-tiocarbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida

Se calienta (R)-N-(6-ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida (Ejemplo 127) (4,00 g, 10,3 mmol) con tioacetamida (1,54 g, 20,5 mmol) a reflujo en HCl 4N en dioxano (100 ml) durante 16 horas. Se enfría la reacción, se vierte sobre agua y se neutraliza con NaHCO₃. Se extrae con EtOAc y se evapora hasta 4,2 g de una espuma roja. Se purifica usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de EtOAc al 25-100%/hexanos para dar 2,6 g (60%) de un sólido amarillo. EM (EV): m/z 424 (M+1); HPLC: T_r = 1,90 minutos (95%).

Ejemplo 128

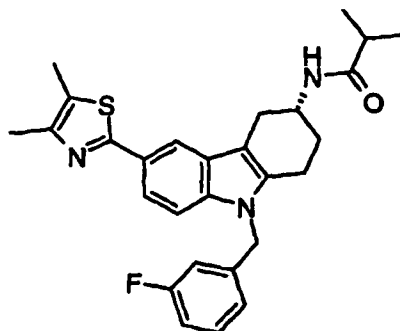
(R)-N-[9-(3-Fluorobencil)-6-(4-metiltiazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida

ES 2 339 480 T3

Se combina cloroacetona (0,197 g, 2,13 mmol) y (R)-N-(9-(3-fluorobenzil-6-tiocarbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparación 22) (0,300 g, 0,708 mmol) y se calienta a 80°C en DMF bajo nitrógeno durante 2,5 horas. Tras enfriar, se diluye la mezcla con agua y se recoge el precipitado por filtración. Se suspende el precipitado en EtOAc caliente para dar 0,278 g de un sólido amarillo. EM (EV): m/z 462 (M+1); HPLC: T_r = 3,33 minutos (100%).

Ejemplo 129

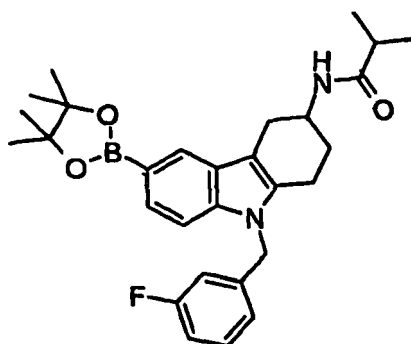
(R)-N-[9-(3-Fluorobencil)-6-(3,4-dimetiltiazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida



Se combina 3-bromo-2-butanona (0,224 g, 1,48 mmol) y (R)-N-(9-(3-fluorobencil)-6-tiocarbamoil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida (Preparación 22) (0,209 g, 0,493 mmol) y se calienta en DMF a 80°C bajo nitrógeno durante 2 horas. Tras enfriar, se diluye la mezcla con agua y se recoge el precipitado por filtración. Se vuelve a cristalizar a partir de absoluto EtOH para dar cristales amarillos: EM (EV): m/z 476 (M+1); HPLC: T_r = 3,87 minutos (100%).

Preparación 23

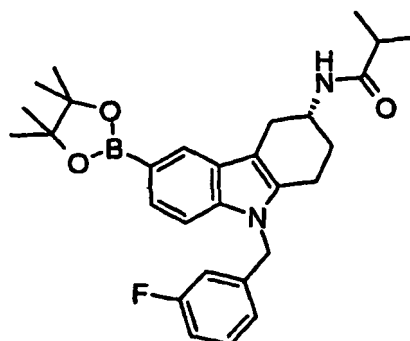
N-[9-(3-Fluorobencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida



Se combina N-[6-bromo-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (Ejemplo 1) (3,00 g, 6,77 mmol), bis(pinacolato)borano (1,89 g, 7,44 mmol), triciclofosfina (0,270 g, 0,961 mmol), acetato de potasio (1,99 g, 20,3 mmol), tris(bencilidenacetona)dipaladio (0,366 g, 0,399 mmol) en DMSO (15 ml), se purga con argón en un tubo sellado y se calienta a 95°C durante 24 horas. Tras enfriar, se vierte la mezcla en agua y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos de EtOAc con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se evapora. Se somete a cromatografía sobre alúmina neutra eluyendo con EtOAc al 20-40%/hexanos para dar 2,2 g (66%) de una espuma amarilla. EM (EV): m/z 491(M+1).

Preparación 24

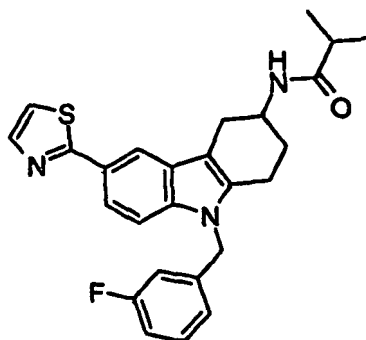
(R)-N-[9-(3-Fluorobencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida



Se prepara esencialmente según se describe en la Preparación 23 a partir de (R)-N-(9-Bencil-6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida (Ejemplo 122). EM (EV): 491 (M+1); p.f. = 93-96°C.

Ejemplo 130

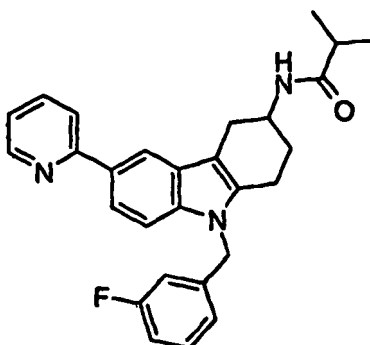
N-[9-(3-Fluorobencil)-6-tiazol-2-il-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida



Se combina N-[9-(3-fluorobencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida (Preparación 23), 2-bromotiazol (0,0602 g, 0,367 mmol, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0353 g, 0,031 mmol) y K₂CO₃ (2 ml de una disolución 2 M) en 1,4-dioxano (4 ml), se purga con argón y se calienta a 95°C durante 18 horas. Tras enfriar, se vierte la mezcla en agua y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos de EtOAc con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se evapora para dar un sólido marrón. Se somete a cromatografía en gel de sílice con EtOAc al 20-80%/hexanos para dar 0,050 g (37%) de un sólido blancuzco. EM (EV): m/z 448; p.f. = 221-225°C.

Ejemplo 131

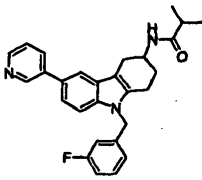
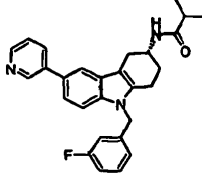
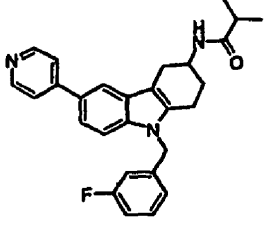
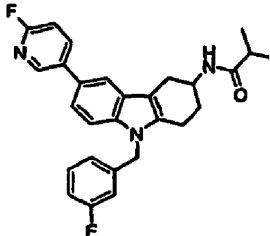
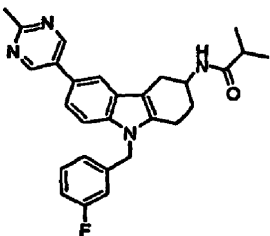
N-[9-(3-Fluorobencil)-6-piridin-2-il-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida



ES 2 339 480 T3

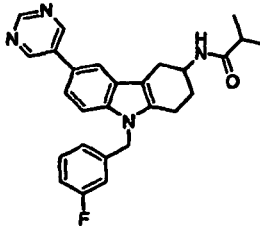
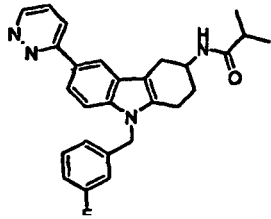
Se prepara el compuesto del título esencialmente según se describe en el Ejemplo 130 usando N-[9-(3-fluorobencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida (Preparación 23) (0,200 g, 408 mmol), 2-cloropiridina (0,0556 g, 0,489 mmol), tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) (0,0471 g, 0,041 mmol) y K₂CO₃ (2 ml de una disolución 2 M) en 1,4-dioxano (4 ml), para obtener, tras el tratamiento y someter a cromatografía, 0,039 g (22%) de un sólido beige. EM (EV): m/z 442; p.f. = 228-230°C.

Los Ejemplos 132 a 138, que contiene la siguiente tabla, se preparan esencialmente según se describe en el Ejemplo 136, partiendo con el haloheteroarilo adecuado y N-[9-(3-fluorobencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida (Preparación 23) (para los Ejemplos 132, 134 a 138) o (R)-N-[9-(3-fluorobencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida (Preparación 24) (para el Ejemplo 133).

Ej.	Estructura	EM (EV)	HPLC (T _r , %)
132		442 (M+1)	2,47 min (98,1%)
133		442 (M+1)	2,56 min (90,3%)
134		442 (M+1)	2,32 min (96,2%)
135		460, 458 (M-1)	8,92 min (95%) (Procedimiento B)
136		457 (M+1)	5,07 min (100%)

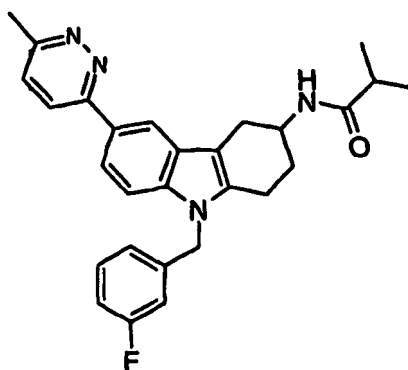
ES 2 339 480 T3

(Continuación)

Ej.	Estructura	EM (EV)	HPLC (Tr, %)
137		443 (M+1)	5,52 min (99%)
138		443 (M+1)	3,32 min (94%)

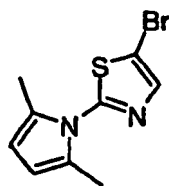
Ejemplo 139

N-[9-(3-Fluoro-bencil)-6-(6-metil-piridazin-3-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



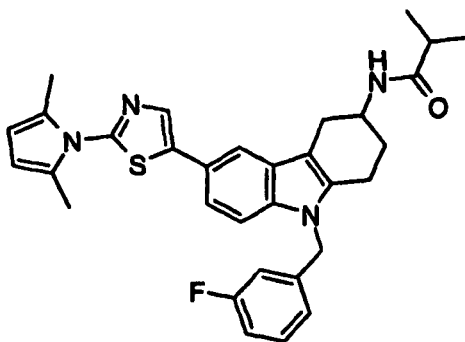
Se disuelve N-[9-(3-fluorobencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida (Preparación 23) (150 mg, 0,31 mmol) y 3-cloro-6-metilpiridazina (39 mg, 0,31 mmol) en dioxano (2,5 ml) y Na₂CO₃ 2M (388 µl). Se hace burbujear la disolución con nitrógeno durante 5 minutos, se añade diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (11 mg, 0,016 mmol) y sellar el recipiente de reacción. Se calienta hasta 140°C en un reactor de microondas durante 30 minutos, a continuación se diluye con agua (20 ml). Se extrae en EtOAc (3 x 25 ml), se secan los componentes orgánicos (MgSO₄), se filtra y se concentra en vacío para dar el producto bruto (179 mg) como un sólido marrón. Se purifica el producto bruto en gel de sílice (12 g), eluyendo con ((NH₃ 2M/MeOH) al 4%/CH₂Cl₂) al 25-70%/hexanos para dar 35 mg (25%) del compuesto del título como un sólido blanco. EM (EV): m/z 457 (M+1), 455 (M-1); HPLC (Procedimiento B) T_r = 3,37 minutos (100%).

Preparación 25

5-Bromo-2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)thiazol

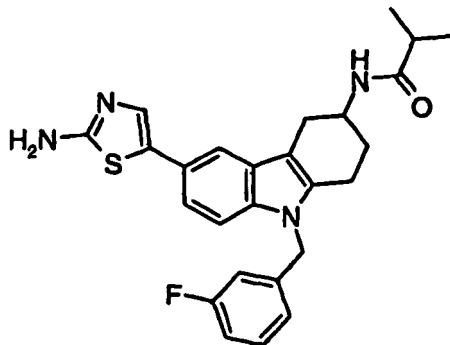
Se neutraliza bromhidrato de 2-amino-5-bromotiazol (2,90 g, 16,2 mmol de amina libre) tratando con Na_2CO_3 y a continuación se añade a una mezcla de hexano-2,5-diona (2,04 g, 17,8 mmol) y ácido acético (1,1 ml) en benceno. Se calienta la mezcla durante 18 horas en un matraz equipado con una trampa de Dean-Stark. Se filtra y se concentra en vacío para dar un aceite oscuro. Se somete el aceite a cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 20-80%/hexanos para dar 2,95 g (71%) de un aceite amarillo. EM (EV): 259 (M+1), 261 (M+H+2).

Preparación 26

N-[9-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)thiazol-5-il]-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida

Se combina N-[9-(3-fluorobencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida (Preparación 20) (0,458 g, 0,934 mmol), 5-bromo-2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)thiazol (Preparación 22) (0,312 g, 1,21 mmol), complejo diclorometano dicloro[1,2-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio II (0,137 g, 0,168 mmol), Na_2CO_3 2 M (10 ml) y dioxano (12 ml) y se purga con argón durante cinco minutos. Se calienta la mezcla a reflujo durante 18 horas. Se vierte en agua, se extrae con EtOAc y se somete a cromatografía sobre sílice para dar el compuesto del título como un sólido color bronce. EM (EV): m/z 541 (M+1); HPLC T_r = 5,87 minutos, (97%).

Ejemplo 140

N-[9-[2-(Aminotiazol-5-il)-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida

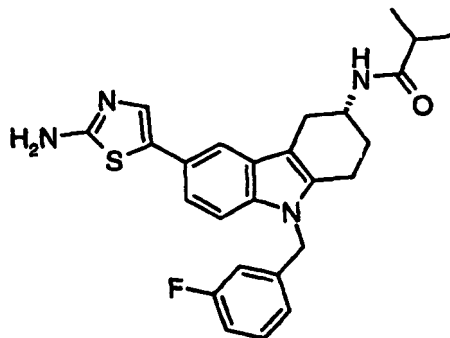
Se trata N-[9-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)thiazol-5-il]-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida (Preparación 26) (0,200 g, 0,370 mmol) con clorhidrato de hidroxilamina (0,257 g, 3,70 mmol), trietilamina

ES 2 339 480 T3

(0,15 ml, 1,1 mmol) y NaOH 1 M (1,1 ml) en EtOH absoluto (2 ml) y se calienta a reflujo hasta reacción completa controlada por medio de TLC (EtOAc al 70%/hexanos). Se extrae y se evapora para dar el compuesto del título. EM (EV): m/z 463 (M+1).

Ejemplo 141

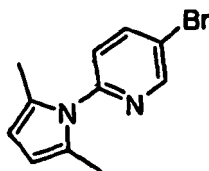
(R)-N-[9-[2-(Aminotiazol-5-il)-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida



Se prepara el producto quiral esencialmente según se describe en el Ejemplo 140, partiendo con (R)-N-[9-(3-fluorobencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida (Preparación 24). EM (EV): m/z 363 (M+1); HPLC: T_r = 1,90 minutos (97%).

Preparación 27

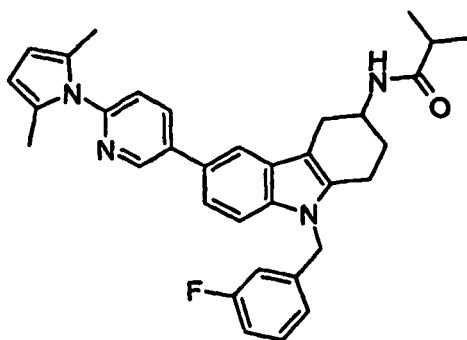
5-Bromo-2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridina



Se prepara usando los procedimientos esencialmente según se describe para 5-bromo-2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)tiazol (Preparación 25) partiendo con 2-amino-5-bromopiridina. EM (EV): m/z 252 (M+1).

Preparación 28

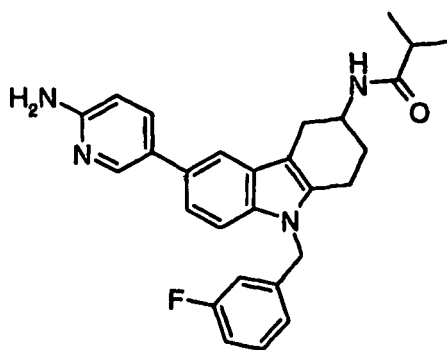
N-[6-[6-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-piridin-3-il]-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida



Se prepara el compuesto del título usando esencialmente los procedimientos según se describen en la Preparación 26, para dar un sólido blancuzco. EM (EV): m/z 535 (M+1); HPLC: T_r = 4,32 minutos, (100%).

Ejemplo 142

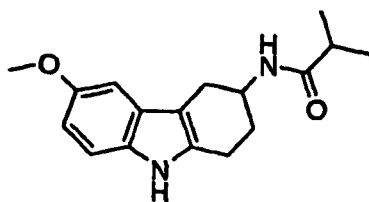
N-[6-(6-(Amino-piridin-3-il)-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)]isobutiramida



Se prepara el compuesto del título a partir de *N*-[6-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-piridin-3-il]-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida (Preparación 28) esencialmente según se describe en el Ejemplo 140, anteriormente. EM (EV): m/z 457 ($M+1$); HPLC: T_r = 1,79 minutos, (95%).

Preparación 29

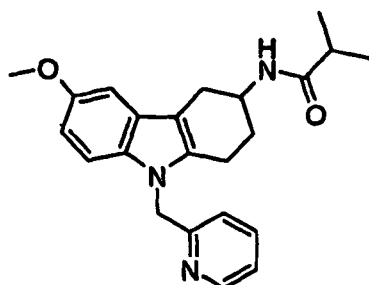
N-(6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida



Se añade cloruro de acetilo (8,5 ml, 120 mmol) a etanol absoluto (30 ml) y se agita durante 1 hora. Se añade clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (1,74 g, 10 mmol) y *N*-(4-oxo-ciclohexil)-isobutiramida (Preparación 2) (1,83 g, 120 mmol) y se somete a reflujo con agitación durante 56 horas. Se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (100 ml) y se lava con disolución de bicarbonato de sodio (2 x 50 ml) y salmuera. Se seca la porción orgánica ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. Se disuelve en diclorometano y se hace pasar a través de una almohadilla de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20%/diclorometano. Se obtienen 2,32 g de un sólido. Se tritura el sólido en éter dietílico con una pequeña cantidad de diclorometano, se filtra y se seca bajo un sistema de vacío central para obtener 2,14 g (75%) de un sólido blancuzco. EM (EV): m/z 287 ($M+1$)⁺, 285 ($M-1$)⁻; RMN de 1H ($DMSO-d_6$): δ 10,52 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,85 (s, 1H), 6,64 (dd, 1H, J = 8,8, 2,2 Hz), 4,02 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 2,90 (dd, 1H, J = 15,0, 5,3 Hz), 2,78 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,03 (d, 6H, J = 6,6 Hz),

Ejemplo 143

N-(6-metoxi-9-piridin-2-ilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida

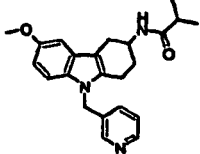
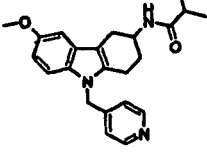
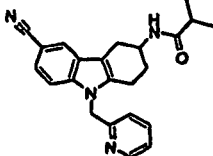


Se disuelve *N*-(6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (200 mg, 0,70 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (6 ml) bajo nitrógeno. Se añade gota a gota bis(trimetilsilil)amida de potasio (3,2 ml, 1,6 mmol, en tolueno 0,5 M) y se agita 30 minutos. Se añade lentamente clorhidrato de 2-(clorometil)piridina (131 mg, 0,80 mmol) en THF/DMF (0,4 ml/1,3 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se extingue con disolución saturada

ES 2 339 480 T3

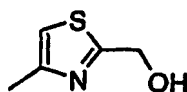
de cloruro de amonio (0,5 ml) y repartir entre acetato de etilo y agua. Se separan las dos fases y se lava la fase acuosa con acetato de etilo (2x). Se secan las porciones orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtra y se concentra en vacío hasta obtener un residuo. Se purifica el material mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50%/diclorometano con un gradiente de hasta acetato de etilo al 80%/diclorometano para obtener 199 mg (75%) de un sólido amarillo claro. EM (EV): m/z 378 (M+1); RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,50 (dd, 1H, J = 4,8, 0,9 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,65 (dt, 1H, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,22 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,63 (dd, 1H, J = 8,6, 2,4 Hz), 5,32 (s, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,91 (dd, 1H, J = 15,0, 5,3 Hz), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 0,99 (m, 6H).

Los Ejemplos 144 a 146, en la siguiente tabla, se preparan esencialmente según se describe anteriormente en el Ejemplo 143, usando respectivamente los siguientes reactivos heterometilo: clorhidrato de 3-(clorometil)piridina, clorhidrato de 4-(clorometil)piridina y clorhidrato de 2-(clorometil)piridina.

Ej.	Estructura	EM (EV): m/z	HPLC (Procedimiento A) (T_r , %)
144		378 (M+1)	1,91 min (99,1%)
145		378 (M+1)	1,90 min (98,4%)
146		373 (M+1), 371 (M-1)	(Procedimiento B) $t = 2,78$ min (100%)

Preparación 30

(4-Metil-tiazol-2-il)-metanol



Procedimiento A

Se disuelve 4-metil-tiazol-2-carbaldehído (preparar con un rendimiento del 92% esencialmente según los procedimientos según se describen en Khanna, I.K., y col., J. Med. Chem. (2000) 43, 3168-3185) (15,0 g, 118 mmol) en EtOH (250 ml) y se añade borohidruro de sodio (2,23 g, 59,0 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se añade con precaución NH_4Cl acuoso (50 ml) a la mezcla de reacción. Se concentra en vacío a 45°C para eliminar EtOH. Se diluye con agua (50 ml) y se extrae en EtOAc (3 x 100 ml). Se secan las porciones orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtra y se concentra en vacío a 45°C para dar 14,39 g (94%) del compuesto del título como un aceite amarillo. EM (EV): 130 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,88 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,46 (s, 3H).

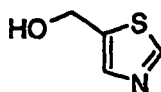
Procedimiento B

Como alternativa, se disuelve etiléster del ácido 4-metil-tiazol-2-carboxílico (preparar con un rendimiento del 27% esencialmente según los procedimientos que se describen en Erlenmeyer, H., y col., Helv. Chim. Acta (1944), 27, 1437-1438) (1,52 g, 8,88 mmol) en THF (60 ml) y se añade borohidruro de litio (disolución 2,0M en THF, 9 ml, 17,8 mmol). Se calienta a temperatura de reflujo durante 18 horas. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se diluye la mezcla de reacción con agua (20 ml). Se extrae en acetato de etilo (3 x 50 ml). Se secan las porciones orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtra y se concentra en vacío a 45°C. Se purifica el producto bruto sobre gel de sílice (40 g) con EtOAc al 40 - 80%/hexanos para dar 690 mg (60%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

ES 2 339 480 T3

Preparación 31

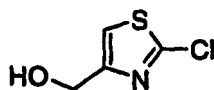
Tiazol-5-il-metanol



Se prepara el compuesto del título según los procedimientos de la bibliografía (McElhinney, R.S., y col., J. Med. Chem. (1998) 41, 5265-5271).

Preparación 32

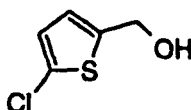
(2-Cloro-tiazol-4-il)-metanol



Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en la Preparación 27 (Procedimiento B), usando etiléster del ácido 2-cloro-tiazol-4-carboxílico (preparar esencialmente según los procedimientos según se describen en Erlenmeyer, H., y col., Helv. Chim. Acta (1944) 27, 1432-1436). EM (EV): m/z 150 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,16 (t, 1H, J = 1,0 Hz), 4,75 (d, 2H, J = 0,9 Hz), 2,48 (s, 1H).

Preparación 33

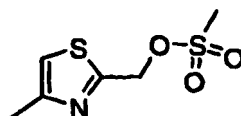
(5-Cloro-tiofen-2-il)-metanol



Se añade gota a gota una disolución de etiléster del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (5,0 g, 28 mmol) en Et_2O (100 ml) a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (1,1 g, 28 mmol) en Et_2O . Se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, a continuación se extingue la reacción con agua y disolución acuosa de NaOH al 20%. Se extrae en $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra la porción orgánica para dar el producto bruto. Se purifica por medio de destilación en vacío para dar 3,4 g de un aceite, punto de ebullición $160^\circ\text{C}/20$ mm Hg. EM [DC] 148; Análisis calculado para $\text{C}_5\text{H}_5\text{ClOS}$: C, 40,41; H, 3,39. Hallado: C, 39,59; H 3,59.

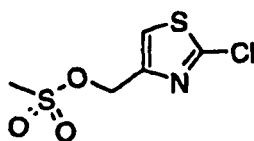
Preparación 34

4-Metil-tiazol-2-ilmetiléster del ácido metanosulfónico



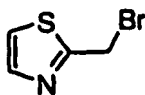
Se combina (4-metil-tiazol-2-il)-metanol (Preparación 30) (1,00 g, 7,74 mmol) y trietilamina (1,25 g, 1,73 ml, 12,4 mmol) en diclorometano (30 ml) con agitación y se enfría bajo nitrógeno hasta 0°C . Se añade cloruro de metanosulfonilo (931 mg, 633 μl , 8,13 mmol) a la mezcla de reacción y se agita a 0°C durante 30 minutos. Se calienta a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se diluye con agua (40 ml) y diclorometano (40 ml). Se separan las fases, se seca la porción orgánica (MgSO_4), se filtra y se concentra en vacío a 40°C para dar 1,15 g (72%) del compuesto del título como un aceite marrón. EM (EV): m/z 208 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,03 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,50 (d, 3H, J = 0,9 Hz).

Preparación 35

2-Cloro-tiazol-4-ilmetiléster del ácido metanosulfónico

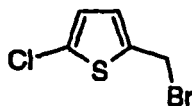
Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en la Preparación 31, usando (2-cloro-tiazol-4-il)-metanol (Preparación 29) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,39 (s, 1H), 5,27 (d, 2H, $J = 0,9$ Hz), 3,10 (s, 3H).

Preparación 36

2-Bromometil-tiazol

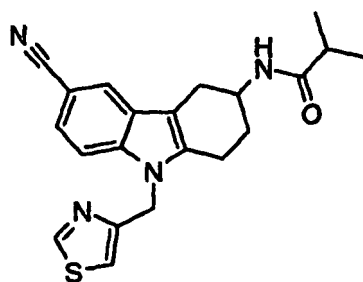
Se prepara el compuesto del título según los procedimientos de la bibliografía (Yang, L., y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999) 9, 1761-1766).

Preparación 37

2-Bromometil-5-cloro-tiofeno

Se enfría (5-cloro-tiofen-2-il)-metanol (Preparación 30) (330 mg, 2,22 mmol) hasta 0°C y se añade bromuro de acetilo (709 mg, 430 μl , 5,76 mmol). Se deja calentar hasta temperatura ambiente durante 18 horas, se diluye con EtOAc (10 ml) y se añade con precaución disolución saturada de NaHCO_3 (3 ml). Cuando cesa el desprendimiento de dióxido de carbono, se carga la mezcla en un cartucho de extracción en fase sólida CE1005 Chem Elut de Varian (Varian número de referencia I2198006). Se eluye con EtOAc, se recoge y se concentran aproximadamente 50 ml para obtener el producto bruto. Se purifica en gel de sílice (12 g) usando EtOAc al 0-15%/hexanos para dar 250 mg (53%) del compuesto del título como un aceite amarillo. EM (IE): 210,212; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,92 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 6,78 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 4,66 (s, 2H).

Ejemplo 147

N-(6-Ciano-9-tiazol-4-ilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida

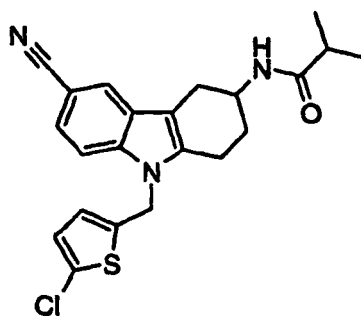
Se reparte clorhidrato de 4-clorometiltiazol (199 mg, 1,17 mmol) entre Et_2O (20 ml) y disolución saturada acuosa de NaHCO_3 (20 ml). Se separan las fases y se seca la fase del éter sobre MgSO_4 . Se añade DMF (3 ml) a la fase del éter y se concentra en vacío para eliminar el éter. Se añade esta disolución a una suspensión de N-(6-ciano-2,3,4,9-

ES 2 339 480 T3

tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparación 3) (300 mg, 1,07 mmol) e hidruro de sodio (suspensión en aceite mineral al 60%, 47 mg, 1,17 mmol) en DMF (3 ml) que se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se añade NaHCO₃ acuoso (30 ml) y EtOAc (50 ml). Se separan las fases y se lava la porción orgánica con NaHCO₃ acuosa (2 x 30 ml). Se seca la fase orgánica (MgSO₄). Se filtra y se concentra en vacío para obtener 487 mg del sólido amarillo bruto. Se recristaliza el material del tolueno hirviendo (10 ml) para dar 296 mg (73%) del compuesto del título como un sólido amarillo. EM (EV): m/z 379 (M+1), 377 (M-1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 9,01 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 8,6, 1,5 Hz), 5,47 (s, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,03-2,81 (m, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 0,99 (d, 6H, J = 7,0 Hz); HPLC (Procedimiento A): Tr = 1,93 minutos, (97%).

Ejemplo 148

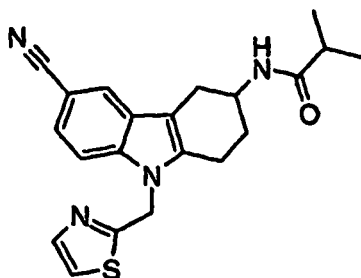
N-[9-(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 147, usando 2-bromometil-5-cloro-tiofeno (Preparación 37). Se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 50-90%/hexanos) para dar el producto con un rendimiento del 24% como un sólido amarillo. EM (EV): m/z 412 (M+1), 410 (M-1); HPLC (Procedimiento A): T_r = 2,86 minutos, (92%).

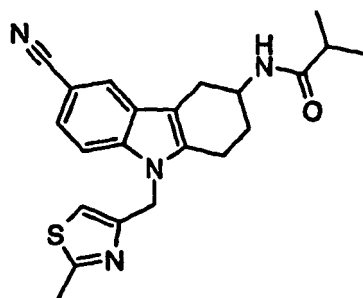
Ejemplo 149

N-(6-Ciano-9-tiazol-2-ilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida



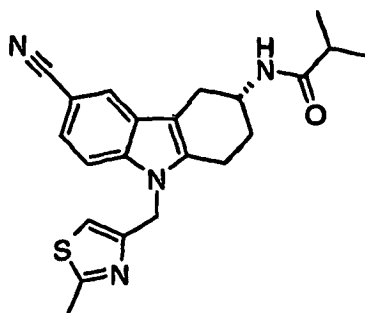
Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 147, usando 2-bromometil-tiazol (Preparación 36). Se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 80-100%/Hexanos) para dar el producto con un rendimiento del 55% como un sólido blanco. EM (EV): m/z 379 (M+1), 377 (M-1); HPLC (Procedimiento A): T_r = 1,88 minutos, (100%).

Ejemplo 150

N-[6-Ciano-9-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

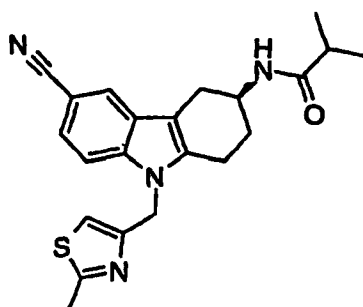
Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 147, usando clorhidrato de 4-clorometil-2-metiltiazol. Se purifica el material bruto por medio de recristalización a partir de tolueno hirviendo para dar el producto con un rendimiento del 75%. EM (EV): m/z 393 (M+1), 391 (M-1); HPLC (Procedimiento A): 2,14 minutos, (100%).

Ejemplo 151

(R)-N-[6-ciano-9-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

Se prepara el compuesto del título por medio cromatografía quiral preparativa a partir de N-[6-ciano-9-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida racémica (Ejemplo 150) con un ee del 97,7% usando las siguientes condiciones: Chiralpak AD (8 x 30 cm), heptano:EtOH:MeOH 75:15:10 (350 ml/min), detección a 240 nm. El compuesto del título eluye primero y el otro enantiómero (Ejemplo 152) eluye en segundo término. EM (EV): m/z 393 (M+1), 391 (M-1); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,95 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 8,6, 1,5 Hz), 5,40 (s, 2H), 4,04 (m, 1H), 2,95 (m, 3H), 3,05-2,85 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,03 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 152

(S)-N-[6-ciano-9-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

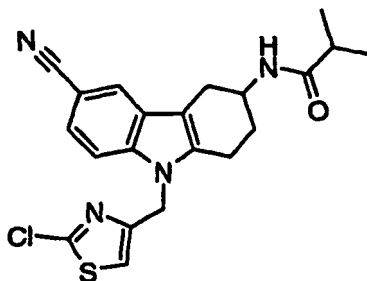
Se prepara el compuesto del título por medio de cromatografía quiral preparativa a partir de N-[6-ciano-9-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida racémica (Ejemplo 154) con un ee del 93,6%

ES 2 339 480 T3

usando las siguientes condiciones: Chiralpak AD (8 x 30cm), heptano:EtOH:MeOH 75:15:10 (350 ml/min), detección a 240 nm. El compuesto del título es el segundo de los dos enantiómeros en eluir. EM (EV): m/z 393 (M+1), 391 (M-1).

5 Ejemplo 153

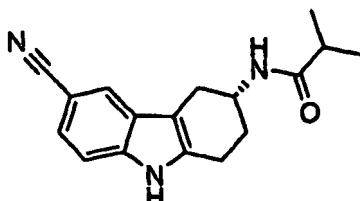
N-[9-(2-Cloro-tiazol-4-ilmetil)-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 143, usando 2-cloro-tiazol-4-ilmetiléster del ácido metanosulfónico (Preparación 35) (190 mg, 1,0 mmol) y *N*-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida (Preparación 4) para dar el producto como un sólido blanco (21%). EM (EV): m/z 413 (M+1), 411 (M-1); HPLC (Procedimiento B): T_r = 4,66 minutos, (96%).

Preparación 38

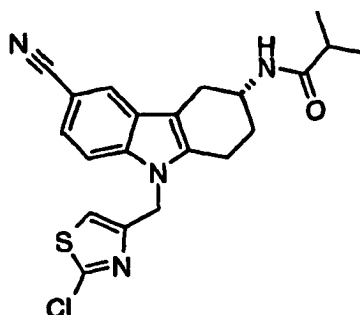
(R)-*N*-(6-Ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida



Se disuelve *(R)*-*N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparación 21) (1,00 g, 2,98 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (30 ml). Se hace burbujear la disolución resultante con nitrógeno durante 15 minutos. Se añade cianuro de cobre (I) (801 mg, 8,95 mmol) y yoduro de cobre (I) (1,70 g, 8,95 mmol). Se calienta a 130°C durante tres días, a continuación se enfría hasta temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con agua (100 ml), EtOAc (250 ml) y etilendiamina suficiente para disolver los sólidos de cobre (aproximadamente 70 ml). Se separan las fases, a continuación se lava la fase orgánica con agua (2 x 50 ml). Se seca la porción orgánica sobre $MgSO_4$. Se filtra, se concentra y se purifica en gel de sílice (80 g) usando EtOAc al 50-80%/hexanos para dar 530 mg (63%) del compuesto del título como un sólido blanco. EM (EV): 282 (M+ 1), 280 (M-1); RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 8,44 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H, J = 8,4, 1,3 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,64 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,42 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,98-2,80 (m, 2H), 2,59 (dd, 1H, J = 15,4, 7,5 Hz), 2,38 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,21 (d, 6H, J = 7,0 Hz); HPLC quiral: columna OD-H de Chiralcel 0,46 x 15 cm, EtOH/Heptano 15:85, 1,0 ml/min, detección a 225 nm; T_r = 7,37 minutos; ee >99%.

Ejemplo 154

(R)-*N*-[9-(2-Cloro-tiazol-4-ilmetil)-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

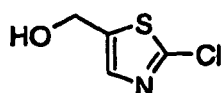


ES 2 339 480 T3

Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 147, usando (R)-N-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparación 38) y 2-cloro-tiazol-4-ilmetiléster del ácido metanosulfónico (Preparación 35) para dar el producto con un rendimiento del 49% como un sólido amarillo claro. EM (EV): m/z 413 (M+1), 411 (M-1); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,82 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 8,6, 1,5 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,59 (s, 1H), 5,59 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,32 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H, J = 15,4, 4,8 Hz), 2,89 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,64 (dd, 1H, J = 15,6, 7,3 Hz), 2,38 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,20 (d, 6H, J = 7,0 Hz).

Preparación 39

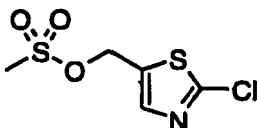
(2-Cloro-tiazol-5-il)-metanol



Se trata una disolución de EtOH (10 ml) de 2-cloro-5-tiazolcarboxaldehído (350 mg, 2,4 mmol) con borohidruro de sodio (60 mg, 1,6 mmol). Tras 1 hora, se extingue con precaución con disolución saturada de cloruro de amonio y se elimina el EtOH bajo presión reducida. Se reparte la reacción entre EtOAc/agua. Se seca la porción orgánica (Na_2SO_4), se filtra y se concentra para dar 296 mg (82%) del compuesto del título como un aceite incoloro. EM (EV): m/z 150 (M+1); HPLC (Procedimiento B): T_r = 1,86 minutos (98%).

Preparación 40

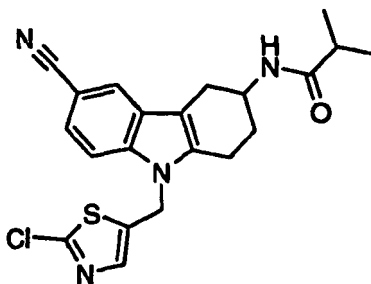
2-Cloro-tiazol-5-ilmetiléster del ácido metanosulfónico



Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en la Preparación 34, usando (2-cloro-tiazol-5-il)-metanol (200 mg, 1,3 mmol) para dar 277 mg (93%) del compuesto del título. Se usa sin otra purificación. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,62 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,05 (s, 3H).

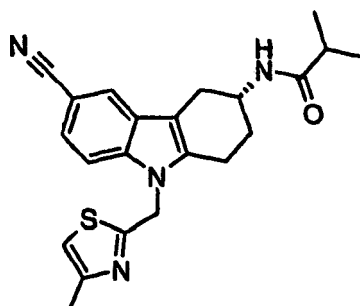
Ejemplo 155

N-[9-(2-Cloro-tiazol-5-ilmetil)-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



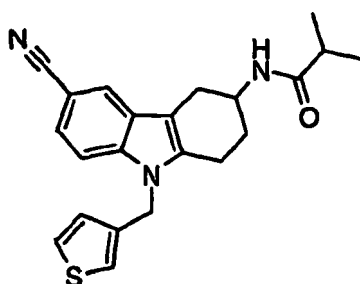
Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 143, usando 2-cloro-tiazol-5-ilmetiléster del ácido metanosulfónico (Preparación 40) (1,3 mmol) y N-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida (Preparación 4) (281mg, 1,0 mmol) para dar el producto como un sólido blanco (10%). EM (EV): m/z 413 (M+1), 411 (M-1); HPLC (Procedimiento B): T_r = 3,99 minutos, (95%).

Ejemplo 156

(R)-N-[6-Ciano-9-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

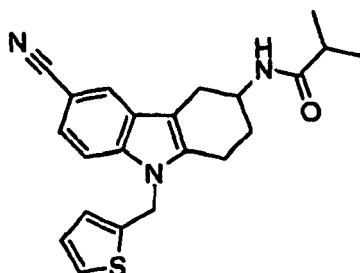
Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 147, usando (R)-N-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparación 38) y 4-metil-tiazol-2-ilmetiléster del ácido metanosulfónico (Preparación 34) para dar el producto con un rendimiento del 54% como un sólido blanco. EM (EV): m/z 393 (M+1), 391 (M-1); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,83 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 8,6, 1,5 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 5,56 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,53 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,98- 2,82 (m, 2H), 2,64 (dd, 1H, J = 15,9, 7,0 Hz), 2,47 (d, 3H, J = 0,9 Hz), 2,36 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,19 (dd, 6H, J = 7,0, 1,8 Hz).

Ejemplo 157

N-(6-Ciano-9-tiofen-3-ilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida

Se añade a una suspensión de N-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparación 3) (100 mg, 0,36 mmol) en THF (2 ml) a 0°C de manera consecutiva: trimetilfosfina (1,0M en tolueno, 530 μl , 0,53 mmol), 3-tiofenometanol (61 mg, 50 μl , 0,53 mmol), y 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (ADDP, 134 mg, 0,53 mmol). Se calienta hasta temperatura ambiente y se agita en un vial sellado durante 18 horas. Se evapora el disolvente de la reacción y se disuelve el residuo en EtOAc (5 ml). Se añade agua (2 ml) y se carga en un cartucho de extracción en fase sólida Chem Elut CE1005 de Varian (Varian número de referencia 12198006). Se eluye con EtOAc, se recoge y se concentra (aproximadamente 50 ml). Se purifica el producto bruto en gel de sílice (12 g) eluyendo con EtOAc al 30-90%/hexanos para dar el compuesto del título con un rendimiento del 11% como un aceite incoloro. EM (EV): m/z 378 (M+1), 376 (M-1); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,81 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,30 (m, 1H), 6,86-6,81 (m, 2H), 5,60 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,29 (s, 2H), 4,41 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,90-2,72 (m, 2H), 2,63 (dd, 1H, J = 15,4, 7,5 Hz), 2,36 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,18 (dd, 7H, J = 6,8, 3,7 Hz), 1,18 (dd, 6H, J = 6,8, 3,7 Hz).

Ejemplo 158

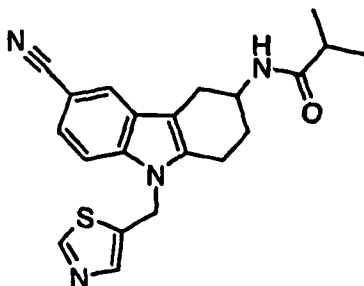
N-(6-Ciano-9-tiofen-2-ilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida

ES 2 339 480 T3

Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 157, usando 2-tiofenometanol para dar el producto con un rendimiento del 15% como un sólido blanco. EM (EV): m/z 378 (M+1), 376 (M-1); HPLC (Procedimiento A): T_r = 2,34 minutos, (99%).

Ejemplo 159

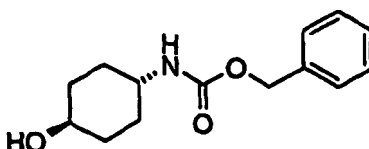
N-(6-Ciano-9-tiazol-5-ilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida



Se añade hidruro de potasio (al 30% p/p en aceite mineral, 129 mg, 0,97 mmol) a una suspensión de cloruro de cianometil-trimetil-fosfonio (preparar esencialmente según el procedimiento como se describe en Tsunoda, T.; y col., Tetrahedron Lett. (1996) 37, 2459-2462) (166 mg, 1,10 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. Se deja calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. Se añade una disolución de tiazol-5-ilmetanol (100 mg, 0,87 mmol) en THF (2 ml), a continuación se añade *N*-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparación 5) (122 mg, 0,44 mmol) y se calienta a 70°C durante 18 horas. Se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con agua (40 ml). Se extrae en EtOAc (3 X 50 ml) y se seca la porción orgánica (MgSO₄). Se filtra y se concentra para dar el producto bruto, (340 mg) como un aceite amarillo. Se purifica en gel de sílice (24 g) usando (NH₃ 2M/MeOH) al 5%/CH₂Cl₂, y a continuación purificar nuevamente en gel de sílice (40 g) usando EtOAc:hexanos:(NH₃ 2M/MeOH) 80:18:2 para dar 70 mg (42%) del compuesto del título como un sólido naranja. EM (EV): m/z 379 (M+1), 377 (M-1); RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,78 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H, J = 8,6, 1,5 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,53 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,50 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H, J = 15,4, 5,3 Hz), 2,97-2,80 (m, 2H), 2,62 (dd, 1H, J = 15,4, 7,5 Hz), 2,37 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,20 (dd, 6H, J = 7,0, 1,8 Hz).

Preparación 41

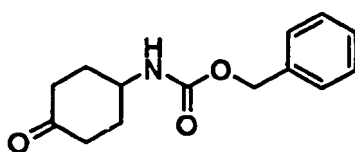
Benciléster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico



Siguiendo los procedimientos esencialmente según se describe en la bibliografía (Janda, K. D.; Ashley, J. A. Synth. Comm. 1990, 20, 1073-1082) excepto en que la fase orgánica se concentra repetidas veces bajo presión reducida y se filtra el precipitado resultante. La mezcla de reacción no se concentra hasta sequedad, sino sólo hasta el punto en que se forma una cantidad significativa de precipitado. Usando este protocolo modificado, se obtiene un rendimiento del 80% en una escala de 35,00 g.

Preparación 42

Benciléster del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico



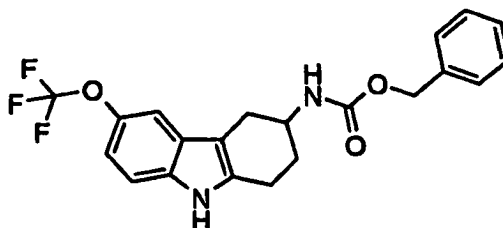
Se disuelve cloruro de oxalilo (18,4 ml, 211 mmol) en CH₂Cl₂ (1000 ml), se enfría por debajo de -70°C y se añade DMSO (18,0 ml, 253 mmol) por medio de una bomba inyectora durante 30 minutos. Se agita durante 45 minutos, y

ES 2 339 480 T3

a continuación se añade en porciones una suspensión de benciléster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico (35,00 g, 140 mmol) en CH_2Cl_2 (1000 ml), manteniendo al mismo tiempo la temperatura por debajo de -70°C . Se añade la suspensión retirando un tapón del matraz de reacción y vertiendo rápidamente la mayor cantidad de suspensión posible manteniendo la temperatura por debajo de -70°C , dando como resultado una disolución ligeramente turbia tras completar la adición. Se agita la reacción durante 90 minutos, a continuación se añade lentamente trietilamina (97,8 ml, 702 mmol) por medio de una jeringa. Se agita durante otra hora y se deja calentar lentamente la reacción hasta temperatura ambiente durante la noche. Se lava de manera consecutiva con agua (1500 ml), salmuera (2 x 1500 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 1500 ml). Se separa la porción orgánica y se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se tritura el residuo bruto dos veces con Hexano/EtOAc 4:1 (500 ml, a continuación 250 ml). (Como alternativa, se tritura con EtOAc al 15%/Hexano. Posteriormente sólo es necesaria una trituración.) Se filtra y se recogen los sólidos y secar a 35°C en un horno de vacío para obtener 26,44 g del producto. Se combinan los filtrados de las trituraciones y se concentra bajo presión reducida, seguido por la trituración del residuo en hexano/EtOAc 9:1 (100 ml) para dar una segunda recogida de 5,70 g, para un rendimiento combinado de 32,14 g (93%). EM IEV: m/z 248 [$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3 + \text{H}$] $^+$; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,63-1,78 (m, 2H), 2,22-2,27 (m, 2H), 2,32- 2,49 (m, 4H), 3,95-4,04 (m, 1H), 4,75 (s a, 1H), 5,11 (s, 2H), 7,29-7,42 (m, 5H)

Preparación 43

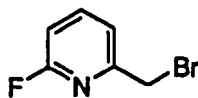
20 *Benciléster del ácido (6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-carbámico*



Se combina clorhidrato de 4-(trifluorometil)fenilhidrazina (31,9 g, 140 mmol) y benciléster del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico (Preparación 42) (34,6 g, 140 mmol) y se añade ácido acético (700 ml). Se calienta la reacción a 90°C durante la noche, se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, cloroformo:acetona 9:1) y se tritura (hexanos:diclorometano 9:1) para dar 50,9 g (90%) del compuesto del título como un sólido color bronce, p.f. $123-126^\circ\text{C}$. EM (EV): m/z 403 (M-1); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,86 (s, 1H), 7,28-7,36 (m, 5H), 7,26 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 1,3, 8,7 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,90-1,92 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 4,9, 15,4 Hz, 1H), 2,76-2,89 (m, 2H), 2,59 (dd, J = 6,8, 15,3 Hz, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 1,93-2,04 (m, 1H).

Preparación 44

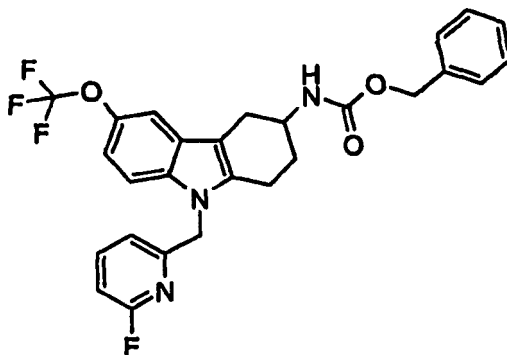
2-Bromometil-6-fluoro-piridina



Se combina 2-metil-6-fluoro-piridina (19,6 g, 176 mmol), 1,1'-azobis-(ciclohexano-carbonitrilo) (0,431 g, 1,77 mmol) y N-bromo-succinimida recién recristalizada (32,96 g, 185 mmol) en tetracloruro de carbono (200 ml) y se agita en un matraz de 1000 ml mientras se irradia con luz UV durante 18 horas. Se deja enfriar, a continuación se filtra para eliminar la succinimida y se lava con disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ diluida. Se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora para dar un aceite ámbar. Se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-30%/hexanos para obtener 12,3 g (37%) de un aceite transparente. EM 100% (m/e) 190 (IE); RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 8,03-7,95 (m, 1H), 8,03-7,95 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H, J = 7,5, 2,6 Hz), 7,11 (dd, 1H, J = 7,9, 2,6 Hz), 4,63 (s, 2H).

Preparación 45

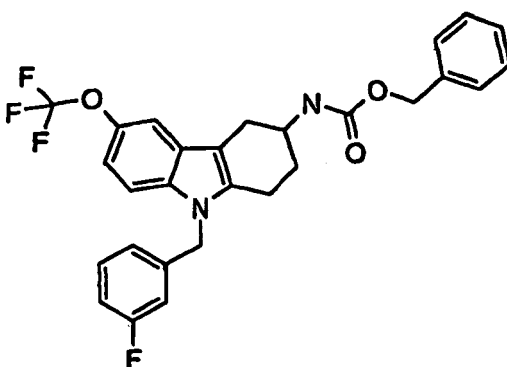
Benciléster del ácido [9-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-carbámico



Se añade Cs_2CO_3 (6,44 g, 19,8 mmol) a una disolución de benciléster del ácido (6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-carbámico (Preparación 43) (4,00 g, 9,88 mmol) y 2-bromometil-6-fluoropiridina (Preparación 44) (3,11 g, 13,8 mmol) en DMF (40 ml). Se calienta la mezcla resultante hasta 50°C durante 18 horas y a continuación se diluye con EtOAc (120 ml). Se lavan los componentes orgánicos con agua (3 x 40 ml), se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra para dar el producto bruto (5,40 g) como un aceite marrón. Se purifica el producto bruto en gel de sílice (120 g) eluyendo con EtOAc al 25-45%/hexanos para dar 2,85 g (56%) del compuesto del título como un aceite color bronce. EM (EV): m/z 514 (M+1); HPLC (Procedimiento A): T_r = 4,54 minutos (95%).

Preparación 46

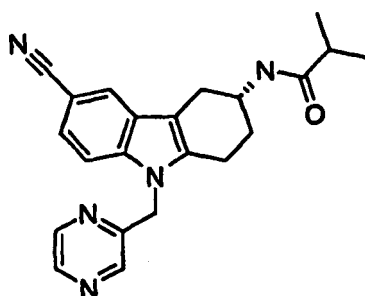
Benciléster del ácido [9-(3-fluorobencil)-6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-carbámico



Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en la Preparación 45, usando bromuro de 3-fluorobencilo para dar 6,15 g (95%) como un aceite amarillo pálido. Se purifica en gel de sílice (EtOAc al 10-60%/hexanos) para dar el compuesto del título con un rendimiento del 95%. EM (EV): m/z 513 (M+1), 513 (M-1); HPLC (Procedimiento A): T_r = 6,23 minutos (97%).

Ejemplo 160

(R)-N-(6-Ciano-9-pirazin-2-ilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida

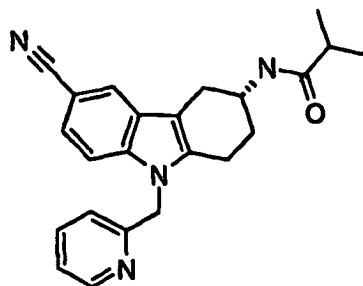


ES 2 339 480 T3

Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en la Preparación 45, usando (R)-N-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparación 38) y 2-clorometilpirazina (se prepara esencialmente según los procedimientos de la bibliografía según los descritos en Newkome, G. R.; y col. Synthesis 1984, 8, 676-679). Se purifica en gel de sílice (EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM (EV): m/z 374 (M+1), 372 (M-1); HPLC (Procedimiento B): T_r = 2,34 minutos (98%).

Ejemplo 161

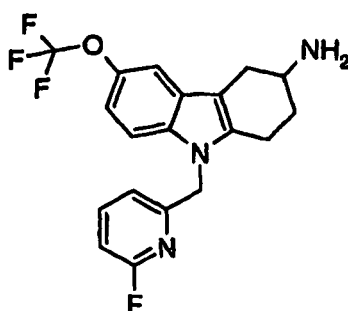
(R)-N-(6-ciano-9-piridin-2-ilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida



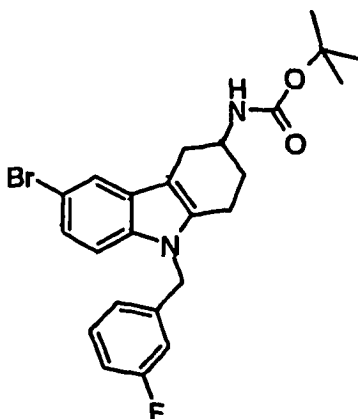
Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en la Preparación 45, usando (R)-N-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparación 35) y 2-clorometilpiridina-HCl para dar el compuesto del título como un sólido blanco. EM (EV): m/z 373 (M+1); HPLC (Procedimiento B): T_r = 2,79 minutos (100%).

Preparación 47

9-(6-Fluoropiridin-2-ilmetil)-6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ilamina



Se disuelve benciléster del ácido [9-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-carbámico (Preparación 45) (2,73 g, 5,32 mmol) en EtOH (100 ml) y THF (50 ml). Se añade Pd al 10%/C (200 mg) y se agita a temperatura ambiente bajo un balón de hidrógeno durante 18 horas. Se filtra la reacción a través de una almohadilla de Celite®, se aclara la almohadilla con THF (50 ml) y se concentra el filtrado en vacío para dar 2,37 g (90%) del compuesto del título como un aceite marrón oscuro. EM (EV): m/z 380 (M+1); HPLC (Procedimiento A): T_r = 1,76 minutos (89%).

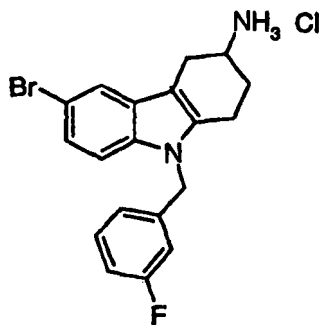


ES 2 339 480 T3

Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 96, usando terc-butiléster del ácido 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il-carbámico (6,0 g, 16,4 mmol), bromuro de m-fluorobencilo (2,2 ml, 18 mmol) e hidruro de sodio (720 mg de 60%, 18 mmol). Se purifica mediante cromatografía en columna usando hexano/EtOAc para dar 5,95 g (77%). EM (EV): m/z 473, 475 (M+1); HPLC: T_r = 7,24 minutos, (97%).

Preparación 51

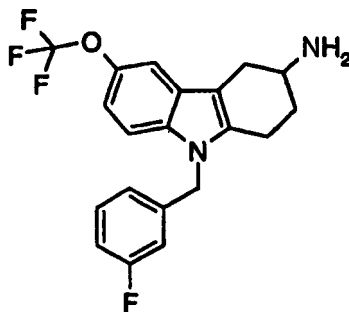
Sal clorhidrato de 6-Bromo-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ilamina



Para eliminar el grupo protector -BOC, se disuelve terc-butiléster del ácido [6-bromo-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-carbámico (6,0 mg, 12,7 mmol) en HCl 4N en dioxano (100 ml). Se agita durante 10 minutos y a continuación se añade más dioxano (50 ml) para ayudar en la agitación del sólido blanco espeso. Se recoge el sólido y se lava con éter dietílico para dar 5,2 g (99%) 6-bromo-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ilamina como la sal HCl. EM (EV): m/z 356, 358 (M+1); HPLC: T_r = 1,84 minutos, (96%).

Preparación 48

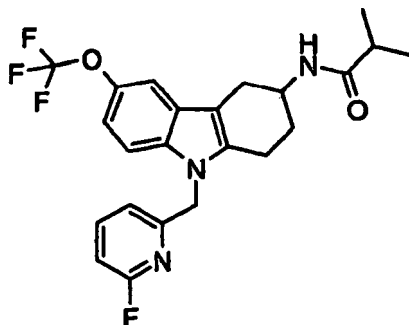
9-(3-Fluorobencil)-6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ilamina



Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en la Preparación 47 usando benciléster del ácido [9-(3-fluorobencil)-6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-carbámico (Preparación 46) para dar 4,08 g (92%) del compuesto del título como un aceite marrón. EM (EV): m/z 379 (M+1) débil, 362 (M+1-NH₃); HPLC (Procedimiento A): T_r = 1,83 minutos (89%).

Ejemplo 162

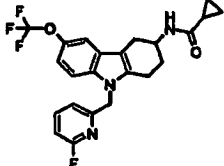
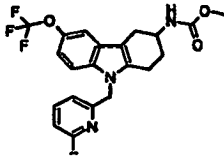
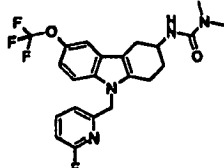
N-[9-(6-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



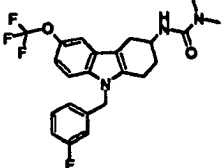
ES 2 339 480 T3

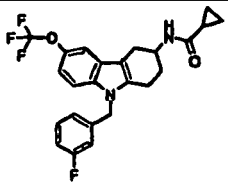
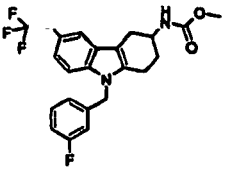
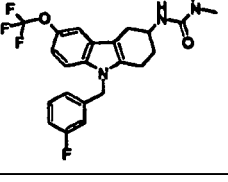
Se disuelve 9-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ilamina (Preparación 47) (580 mg, 1,53 mmol) y trietilamina (201 mg, 277 μ l, 1,99 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml). Se añade lentamente cloruro de isobutirilo (212 mg, 208 μ l, 1,99 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluye la reacción con HCl diluido (10 ml), a continuación se carga la reacción en un cartucho de extracción en fase sólida ChemElut CE 1020 de Varian (Varian número de referencia 12198008). Se eluye, se recoge y se concentra 125 ml de CH_2Cl_2 para dar el producto bruto (794 mg) como un aceite marrón. Se purifica el producto bruto en gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc al 35-65%/hexanos para dar 358 mg (52%) del compuesto del título como una espuma amarilla. EM (EV): m/z 450 (M+1), 448 (M-1); HPLC (Procedimiento B): T_r = 8,21 minutos (100%).

Los Ejemplos 163 a 165, en la tabla siguiente, se preparan esencialmente según se describe en el Ejemplo 162, anteriormente, usando los siguientes reactivos de cloroacilo respectivamente: cloruro de ciclopropanocarbonilo, cloroformato de metilo y cloruro de dimetilcarbamil.

Ej.	Estructura	EM (EV): e/z	HPLC (T_r , 100%)
163		448 (M+1), 446 (M-1)	2,76 min (97%) (Procedimiento A)
164		438 (M+1), 482 (M+HCO ₂ ⁻)	3,00 min (98%) (Procedimiento B)
165		451 (M+1), 449 (M-1)	5,74 min (99%) (Procedimiento B)

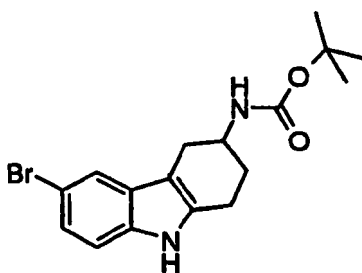
Los Ejemplos 166 a 169, en la tabla siguiente, se preparan esencialmente según se describe en el Ejemplo 162, anteriormente, usando 9-(3-fluorobencil)-6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ilamina (Preparación 45) y los siguientes reactivos de cloroacilo respectivamente: cloruro de isobutirilo, cloruro de ciclopropanocarbonilo, cloroformato de metilo y cloruro de dimetilcarbamil.

Ej.	Estructura	EM (EV): e/z	HPLC (T_r , %) (Procedimiento A)
166		449 (M+1)	3,79 min (99%)

167		447 (M+1)	3,49 min (94%)
168		437 (M+1)	5,79 min (100%)
169		450 (M+1)	3,24 min (99%)

Preparación 49

terc-Butiléster del ácido 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)carbámico



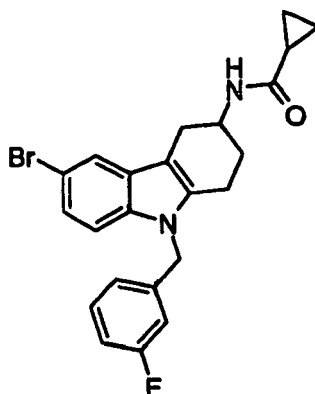
Se siguen los procedimientos esencialmente según se describe en la Preparación 3 (Procedimiento 1). Se mezclan clorhidrato de p-bromofenilhidrazina (1,99 g, 8,9 mmol) y terc-butiléster del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico (1,9 g, 8,9 mmol) en etanol (50 ml) para dar 780 mg (25%) del compuesto del título tras la recristalización a partir de tolueno. EM (EV): 363, 365 (M-1); HPLC: T_r = 3,39 minutos, (94%).

Preparación 50

terc-Butiléster del ácido [6-bromo-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-carbámico

Ejemplo 170

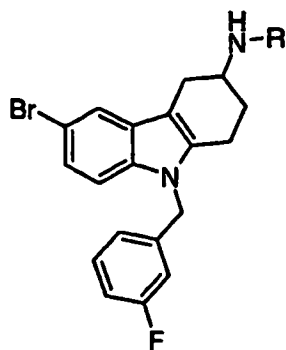
[6-Bromo-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



ES 2 339 480 T3

Se mezclan clorhidrato de 6-bromo-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ilamina (195 mg, 0,48 mmol), trietilamina (210 μ l, 1,5 mmol), cloruro de ciclopropanocarbonilo (55 μ l, 0,6 mmol) en diclorometano (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agita la reacción con HCl/agua/EtOAc diluido. Se seca (MgSO₄) la fase orgánica y se concentra para dar 120 mg del producto bruto. Se recrystaliza (EtOH) para dar 50 mg (24%) del compuesto del título. EM (EV): m/z 441, 443 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,63 (s, 1H), 7,27 (m 2H), 7,08 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,58 (d a, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,44 (m a, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,64 (dd, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,09 (m, 4H); HPLC: T_r = 3,55 minutos, (95%).

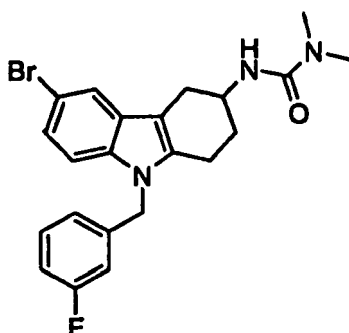
Los Ejemplos 171 a 175, en la tabla siguiente, se preparan siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 170.



Ej.	R	EM (EV) m/z	HPLC (T _r , %)
171		455, 457 (M+1)	4,19 min (93%)
172		471, 473 (M+1)	5,04 min (93%)
173		455, 457 (M+1)	4,39 min (94%)
174		467, 469 (M+1)	4,44 min (100%)
175		429, 431 (M+1)	3,46 min (92%)

Ejemplo 176

3-[6-Bromo-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-1,1-dimetil-urea

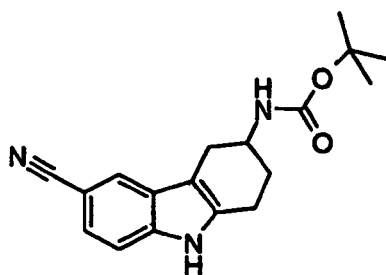


ES 2 339 480 T3

Se mezclan 6-bromo-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ilamina-HCl (Preparación 51) (200 mg, 0,49 mmol), cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (54 μ l, 63 mg, 0,59 mmol), trietilamina (205 μ l, 149 mg, 1,47 mmol), CH₂Cl₂ (6 ml) y N-metilpirrolidinona (2 ml). Se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, a continuación se añade más cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (54 μ l, 63 mg, 0,59 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 60 horas, a continuación evaporar los disolventes. Se diluye el residuo con EtOAc (80 ml) y se lava la disolución orgánica con HCl (< 1N en agua, 40 ml) y NaHCO₃ acuoso. Se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra la porción orgánica para obtener 308 mg del producto bruto como un aceite marrón. Se purifica en gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc al 80-100%/hexanos para dar 164 mg (75%) del compuesto del título como una espuma blanca. EM (EV): 444, 446 (M+1); HPLC: T_r = 3,27 minutos, (92%).

Preparación 52

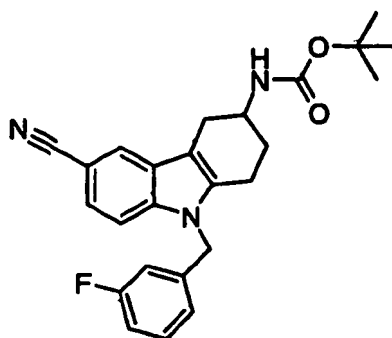
terc-Butiléster del ácido 6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-carbámico



Como se describe en C Chen y col, J. Org. Chem. (1997) 62, 2676-2677, mezclar 3-yodo-4-aminobenzonitrilo (T. H. Jonckers, y col, J. Med. Chem. 45 (16) 3497-3508 (2002)) (1,3 g, 5,3 mmol) y *terc*-butiléster del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico (3,4 g, 16 mmol) 1,4-diazobis(2,2,2-octano) (DABCO) (1,8 g, 16 mmol), sulfato de magnesio (960 mg, 8 mmol) y DMF (30 ml). Se burbujea la mezcla agitada con nitrógeno durante 10 minutos y se añade acetato de paladio (II) (58 mg, 0,26 mmol) y se coloca en un baño de aceite previamente calentado a 105°C. Tras 18 horas, se enfría y se diluye con EtOAc. Se filtra por gravedad la reacción en un embudo de separación y se agita con agua/EtOAc. Se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se concentra para dar un aceite marrón oscuro. Se tritura con hexano (el material insoluble es la cetona de partida). Se concentra la disolución de hexanos y se purifica por medio cromatografía en gel de sílice (120 g), eluyendo con cloruro de metileno (0-40 minutos), a continuación EtOAc al 10%/cloruro de metileno (40-70 minutos) para dar 550 mg (33%) de una espuma blancuzca. EM (EV): m/z 312 (M+1), 310 (M-1); HPLC: T_r = 2,30 minutos, (97%).

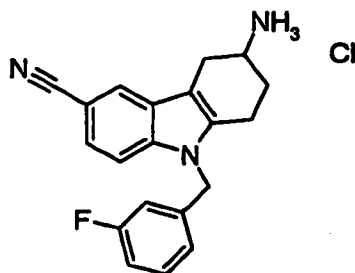
Preparación 53

terc-Butiléster del ácido [6-ciano-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-carbámico



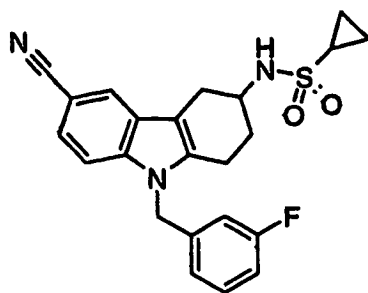
Se siguen los procedimientos esencialmente según se describe en el Ejemplo 96, usando *terc*-butiléster del ácido 6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-carbámico (2,0 g, 6,4 mmol), bromuro de *m*-fluorobencilo (0,982 ml, 8 mmol) y NaH al 60% (435 mg, 10,9 mmol) en DMF (70 ml) para dar 1,41 g (53%) del compuesto del título tras la purificación por medio de cromatografía de resolución rápida usando EtOAc/hexano. EM (EV): m/z 420 (débil) (M+1), 418 (débil) (M-1); HPLC: T_r = 3,86 minutos, (100%).

Preparación 54

6-Amino-9-(3-fluoro-bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-carbonitrilo, clorhidrato

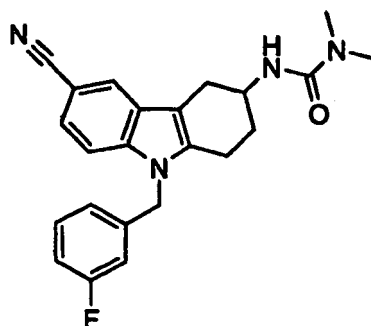
Se prepara el compuesto del título siguiendo los procedimientos esencialmente según se describe en la Preparación 48, partiendo con terc-butiléster del ácido [6-ciano-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-carbámico (1,38 g, 3,28 mmol) y dioxano HCl 4N (10 ml) para dar 1,02 g (87%). EM (EV): m/z 320 (débil) (M+1); HPLC: T_r = 1,64 minutos, (92%).

Ejemplo 177

[6-Ciano-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico

Se combina 6-amino-9-(3-fluoro-bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-carbonitrilo, sal clorhidrato (Preparación 54) (125 mg, 0,35 mmol) y trietilamina (0,195 ml, 1,4 mmol) en diclorometano (3 ml) bajo nitrógeno. Se añade cloruro de ciclopropilsulfonilo (51 mg, 0,36 mmol) en diclorometano (1 ml). Se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Se purifica la disolución de reacción directamente por medio de cromatografía de resolución rápida, eluyendo con acetato de etilo al 20%/hexano y a continuación un gradiente hasta acetato de etilo al 50%/hexano para obtener 80 mg. Se tritura en éter dietílico para obtener 61 mg (41%) de un sólido color bronce. EM (EV): m/z 424 (M+1), 422 (M-1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): 67,98 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 8,4, 1,3 Hz), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,07 (dt, 1H, J = 8,7, 2,5 Hz); 6,88 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,42 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 3,68 (m, 1H), 3,10 (dd, 1H, J = 15,4, 5,3 Hz), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,79-2,61 (m, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 0,98-0,91 (m, 4H).

Ejemplo 178

3-[6-Ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-1,1-dimetilurea

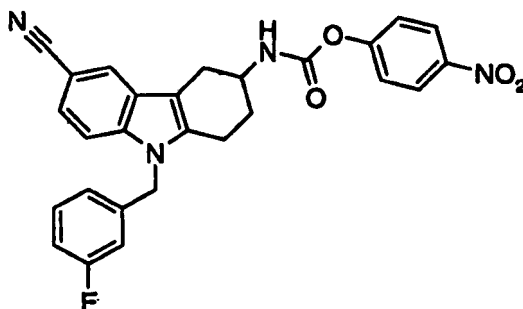
ES 2 339 480 T3

Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 162, usando clorhidrato de 6-amino-9-(3-fluorobencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-carbonitrilo (Preparación 54) y cloruro de dimetilcarbamil. Se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice (((NH₃ 2M/MeOH) al 4%/CH₂Cl₂) al 30-70%/hexanos) para dar el compuesto del título con un rendimiento del 69% como un sólido blanco.

5 EM (EV): m/z 391 (M+1), 389 (M-1); HPLC (Procedimiento B): T_r = 4,11 minutos (99%).

Preparación 55

10 4-Nitrofeniléster del ácido [6-ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-carbámico

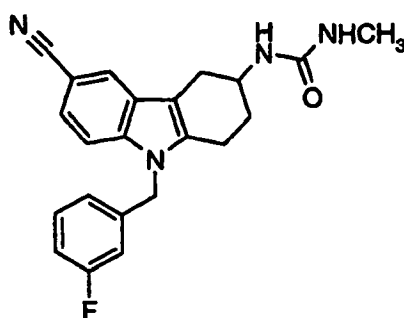


30 Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 162, usando clorhidrato de 6-amino-9-(3-fluorobencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-carbonitrilo (Preparación 51) y cloroformato de 4-nitrofenilo. Se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice (((NH₃ 2M/MeOH) al 4%/CH₂Cl₂) al 50%/hexanos) para dar el compuesto del título con un rendimiento del 33% como un sólido blanco.

35 EM (EV): m/z 346 (M - p-nitrofenolato); HPLC (Procedimiento B): T_r = 2,23 minutos (86%).

Ejemplo 179

40 1-[6-Ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-3-metil-urea

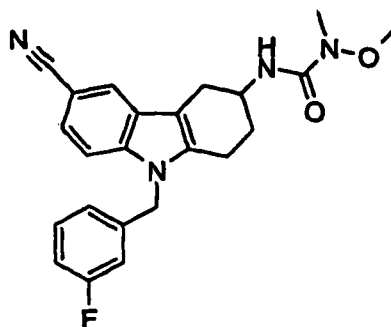


60 Se combina 4-nitrofeniléster del ácido [6-ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-carbámico (Preparación 55) (306 mg, 0,63 mmol), clorhidrato de metilamina (426 mg, 6,30 mmol), trietilamina (1,40 g, 1,93 ml, 13,9 mmol) y THF (30 ml). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, a continuación se diluye con agua (100 ml). Se extrae en EtOAc (3 x 65 ml), se secan las porciones orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtra y se concentra para dar el producto bruto (310 mg) como un aceite amarillo. Se purifica el producto bruto en 40 g de gel de sílice (((NH₃ 2M/MeOH) al 4%/CH₂Cl₂) al 50-100%/hexanos) para dar 58 mg (24%) del compuesto del título como un sólido amarillo. EM (EV): m/z 377 (M+1); HPLC (Procedimiento B): T_r = 3,22 minutos (98%).

65

Ejemplo 180

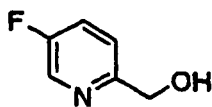
3-[6-Ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-1-metoxi-1-metil-urea



Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 179, usando clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina. Se purifica en gel de sílice (((NH₃ 2M/MeOH) al 2%/CH₂Cl₂) al 10-30%/hexanos) para dar 11 mg (13%) del compuesto del título como un aceite incoloro. EM (EV): m/z 407 (M+1), 405 (M-1); HPLC (Procedimiento B): T_r = 5,42 minutos (88%).

Preparación 56

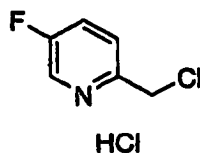
(5-Fluoro-piridin-2-il)-metanol



Se añade butilitio (10,9 ml, 27,22 mmol, disolución en hexanos 2,5 M) a una disolución a -78°C de 2-bromo-5-fluoro-piridina (3,99 g, 22,68 mmol) en tolueno (200 ml). Se agita la reacción a -78°C durante 90 minutos y a continuación se añade N,N-dimetilformamida (2,3 ml, 29,71 mmol) mediante jeringa. Se agita la reacción durante otras 2 horas a -78°C y a continuación se añade borohidruro de sodio (1,72 g, 45,36 mmol) y se deja calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante un período de 12 horas. Se extingue la reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y se diluye con acetato de etilo (100 ml). Se separa la fase orgánica y se seca (sulfato de magnesio), se filtra y se concentra en vacío para dar un aceite amarillo. Se purifica el aceite mediante cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo en hexanos al 10% a 50%) para dar 1,30 g (45%) como un aceite incoloro transparente. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,41s, 1H), 7,46-7,37 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,64 (s a, 1H).

Preparación 57

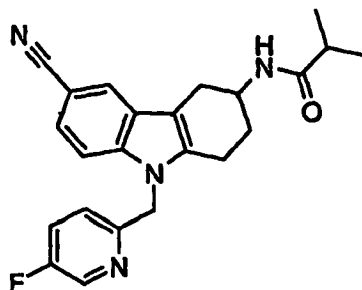
Sal clorhidrato de 2-clorometil-5-fluoro-piridina



Se añade cloruro de tionilo (320 μl, 4,30 mmol) lentamente a 0°C a una disolución de (5-fluoro-piridin-2-il)-metanol (420 mg, 3,31 mmol) en cloruro de metileno (15 ml). Se agita la reacción a 0°C durante 3 horas y extinguir con alcohol isopropílico. Se diluye el contenido de la reacción con cloruro de metileno (50 ml) y a continuación bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). Se separa la fase orgánica, se seca (sulfato de magnesio), se filtra y se concentra en vacío para dar un aceite. El aceite se trata con ácido clorhídrico (10 ml, disolución en dioxano 3 M) a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante se recoge por filtración y se lava con una mínima cantidad de éter dietílico frío para dar 200 mg (33%) como un sólido amarillo. EM (IQPA): m/z 146 [C₆H₅ClFN + H]⁺; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (s, 1H), 7,56-7,37 (m, 2H), 4,67 (s, 2H).

Ejemplo 181

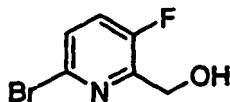
N-[6-Ciano-9-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



Se suspende hidruro de sodio (al 60% en aceite, 80 mg, 1,99 mmol) en DMF (2 ml) y se enfría hasta 0°C. Se añade lentamente una disolución de *N*-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (253 mg, 0,90 mmol) en DMF (2 ml) mediante jeringa y se deja en agitación 30 minutos antes de calentar hasta temperatura ambiente durante 60 minutos. Se añade sal clorhidrato de 2-clorometil-5-fluoro-piridina (180 mg, 0,99 mmol) y se agita la reacción durante aproximadamente 12 horas. Se extingue la reacción con cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml). Se añade acetato de etilo (50 ml) y se lava la disolución con agua (50 ml) y a continuación con salmuera (2 x 50 ml). Se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se tritura el residuo resultante con éter dietílico (10 ml) durante 5 minutos y a continuación se filtra para dar 187 mg (53%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro, pf 235-238°C (des); EM (IEV): m/z [391 $C_{23}H_{23}FN_4O + H$]⁺; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,43s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,38- 7,25 (m, 3H), 6,67 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,40 (s a, 1H), 3,14 (dd, J = 15,4, 5,0 Hz, 1H), 2,79 (s a, 2H), 2,60 (dd, J = 15,4, 7,6 Hz, 1H), 2,34 (penteto, J = 6,8 Hz, 1H), 2,15 (s a, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Preparación 58

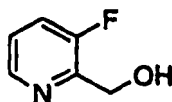
(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-metanol



Se añade lentamente *n*-butillitio (2,5 M en hexanos, 9,40 ml, 23,3 mmol) a una disolución de 2-bromo-5-fluoro-piridina (3,42 g, 19,4 mmol) a -78°C y éter dietílico (200 ml). Se agita la reacción a -78°C durante 1 hora, a continuación se añade dimetilformamida (2,00 ml, 25,5 mmol) y se continúa con la agitación durante otra hora. Se calienta la reacción a temperatura ambiente y se elimina el disolvente bajo vacío. Se disuelve el material bruto en metanol (50 ml) y se enfría hasta 0°C. Se añade borohidruro de sodio (1,47 g, 38,9 mmol) y se deja que la reacción se caliente lentamente hasta temperatura ambiente durante 12 horas. Se extingue la reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) a continuación se añade acetato de etilo (100 ml). Se separan las fases y se seca la fase orgánica resultante con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo vacío para dar un sólido amarillo. Se purifica el sólido bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo al 10% hasta 50% en hexanos) para dar 1,66 g (42%) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,50-7,40m, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,30 (s, 1H).

Preparación 59

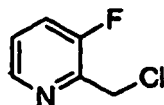
(3-Fluoro-piridin-2-il)-metanol



Se disuelve (6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-metanol (850 mg, 4,13 mmol) en metanol (40 ml) a continuación purgar la disolución con nitrógeno. Se añade paladio sobre carbono (200 mg de 5% húmedo) y se agita la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno (2 balones) durante 20 horas. Se filtra la mezcla a través de Celite® y se lava la torta de filtrado con metanol. Se concentra el filtrado bajo presión reducida y se disuelve el residuo resultante en cloroformo (150 ml). Se lavan los orgánicos con bicarbonato de sodio acuoso saturado (75 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para dar 433 mg (82%) del compuesto del título el que se usa sin otra purificación. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,40 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,97 (s a, 1H); EM (IQPA): m/z 110 [$C_6H_6FNO - H_2O + H$]⁺.

Preparación 60

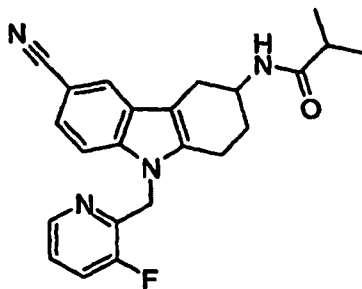
2-Clorometil-3-fluoro-piridina



Se disuelve (3-fluoro-piridin-2-il)-metanol (215 mg, 1,69 mmol) en diclorometano (10 ml) y se enfría hasta 0°C. Se añade cloruro de tionilo (160 μ l, 2,20 mmol) y se agita la reacción durante una hora. Se añade diclorometano (50 ml) y se agita la reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 40 ml) y salmuera (2 x 40 ml). Se separa y se seca la porción orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar 198 mg (80%) del producto, que se usa sin otra purificación. EM: m/z 146, 148 [C₆H₅ClFN + 1]⁺; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,41-8,44 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 4,75 (d, J = 2,0 Hz, 2H); RMN de ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): 8-123,8.

Ejemplo 182

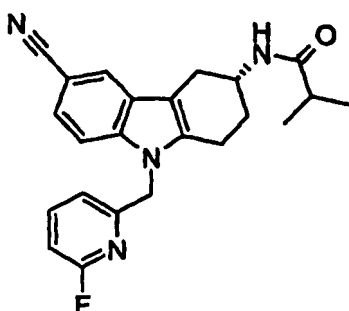
N-[6-Ciano-9-(3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



Se suspende hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 114 mg, 1,64 mmol) en dimetilformamida (7 ml) y se enfría hasta 0°C. Se añade la disolución de N-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparación 3) (385 mg, 1,37 mmol) en dimetilformamida (3,5 ml). Tras varios minutos, se calienta la reacción a temperatura ambiente, y se agita durante 30 minutos, tras ese tiempo se añade 2-clorometil-3-fluoro-piridina (Preparación 60). Se agita la reacción durante la noche y a continuación se diluye con acetato de etilo (100 ml). Se lava la mezcla de reacción de manera consecutiva con salmuera (3 x 75 ml), agua (75 ml) y salmuera (75 ml). Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se purifica usando cromatografía de resolución rápida [gel de sílice, gradiente desde 0:100 hasta 20:80 (diclorometano:metanol:hidróxido de amonio concentrado 90:10:1):diclorometano] para dar 184 mg (38%) del compuesto del título como un sólido blancuzco, p.f. = 213- 216°C; EM: m/z 391 [C₂₃H₂₃FN₄O + 1]⁺; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,29- 8,31 (m, 1H), 7,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71-7,78 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 3,99-4,04 (m, 1H), 2,73- 3,00 (m, 3H), 2,49-2,55 (m, 1H), 2,37 (septeto, J = 6,8 Hz, 1H), 1,96-2,00 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 183

(R)-N-[6-Ciano-9-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

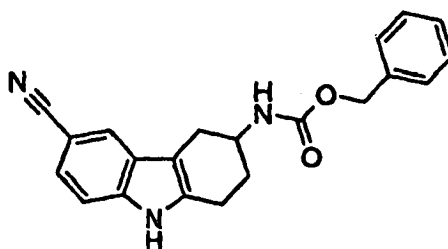


ES 2 339 480 T3

Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 147, usando N-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparación 35) (0,7 mmol, 200 mg), dimetilformamida anhidra (10 ml), hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 1,2 eq., 0,85 mmol, 34 mg) y 2-bromometil-6-fluoro-piridina (Preparación 41) (0,85 mmol, 162 mg) como una disolución en 1 ml de DMF anhidro. Se agita la mezcla resultante durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se extingue la reacción lentamente con agua (40 ml) para precipitar sólidos blancos. Se recoge el producto mediante filtración y se lava la torta con hexanos. Se disuelve la torta del filtro en acetato de etilo y diclorometano; se seca la disolución resultante con sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. Se cristaliza el producto a partir de diclorometano/hexanos y se seca bajo vacío a 40°C para dar 242 mg (87%) de sólidos blancos. CLEM 100% (m/z) 391 (M+1, EVPA-pos); RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,94 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 15,9, 8,4 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 8,1, 2,4 Hz), 6,92 (dd, 1H, J = 7,3, 2,4 Hz), 5,44 (s, 2H), 4,06-3,95 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,97 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,88-2,68 (m, 2H), 2,52 (dd, 1H, J = 14,9, 8,1 Hz), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 1H), 0,99 (d, 3H, J = 3,1 Hz), 0,98 (d, 3H, J = 2,6 Hz)

Preparación 61

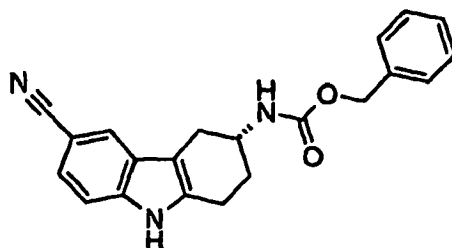
Benciléster del ácido (6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-carbámico



Se combina clorhidrato de 4-cianofenilhidrazina (27,4 g, 162 mmol) y benciléster del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico (Preparación 42) (40,0 g, 162 mmol) en ácido acético (800 ml). Se calienta la reacción hasta 90°C durante la noche, a continuación se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Se tritura el residuo en diclorometano y desechar la torta del filtro. Se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el residuo resultante por medio de cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, cloroformo:acetona 9:1). Se recrystaliza el material resultante de benceno para dar 38,8 g (69%) del compuesto del título, p.f. = 141-143°C; espectro de masas (m/e): 344 [C₂₁H₁₉N₃O₂ - 1]⁻; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,15 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,29-7,38 (m, 7H), 5,12 (s, 2H), 4,89-4,92 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 5,0, 15,5 Hz, 1H), 2,78-2,91 (m, 2H), 2,59 (dd, J = 7,0, 15,5 Hz, 1H), 2,07-2,17 (m, 1H), 1,93-2,05 (m, 1H).

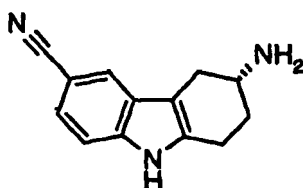
Preparación 62

Benciléster del ácido (R)-(6-Ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-carbámico



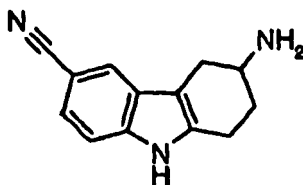
Se resuelve el benciléster del ácido (6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-carbámico racémico (Preparación 61) (43,28 g) usando HPLC preparativa bajo las siguientes condiciones: columna OD de Chiralcel (8 x 35 cm), fase móvil MeOH/dimetiletilamina (DMEA) al 0,2% a un caudal de 350 ml/min con detección de UV a 240 nM. Se usan inyecciones de 20 ml (666 mg) en diluyente CHCl₃/MeOH 1:3 con un tiempo de ejecución de 18,2 minutos y una inyección de reciclado (2 pasajes a través de la columna para eliminar completamente ambos isómeros). El primer isómero a eluir es el isómero S (21,34 g) con un ee del 98,2%. El segundo isómero en eluir es el isómero R (20,45 g) con un ee del 95,0% para dar el compuesto del título.

Preparación 63

(R)-6-Amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-carbonitrilo

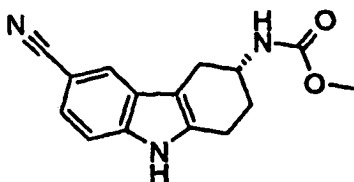
Se combina benciléster del ácido *(R)*-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-carbámico (Preparación 62) (7,1 mmol, 2,44 g) en etanol anhidro (100 ml). A la disolución agitada se le añade paladio al 5%/carbono (600 mg). Se purga y se rellena el recipiente de reacción con hidrógeno (3x) y se agita la mezcla de reacción bajo hidrógeno a presión atmosférica durante aproximadamente 18 horas. Se filtra la mezcla de reacción a través de Celite® y se lava la torta con metanol. Se evapora el filtrado hasta sequedad y se aísla la primera recogida por medio de cristalización de acetato de etilo/metanol/hexanos para dar 720 mg del producto puro. Se evaporan los licores madre de cristalización hasta sequedad, se purifica y se aísla el producto adicional por medio de cromatografía de resolución rápida (metanol al 25%/diclorometano isocrático) para un rendimiento total de 1,17 g (78%). CLEM 100% (m/e) 212 (M+1, EVPA-pos), 210 (M-I, EVPA-neg); RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 11,29 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 8,4, 0,9 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 8,4, 1,8 Hz), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H, J = 15,4, 4,8 Hz), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,28 (dd, 1H, J = 15,4, 8,4 Hz), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,78 (s, 2H), 1,66-1,54 (m, 1H)

Preparación 64

6-Amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-carbonitrilo

Se combina terc-butiléster del ácido (4-oxociclohexil)carbámico (40,9 g, 192 mmol) y clorhidrato de 4-cianofenilhidrazina (25,0 g, 147 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (100 ml) y agua (200 ml) y se calienta a reflujo durante 18 horas. Se deja enfriar y se recoge el precipitado. Se lava con disolución de Na₂CO₃ y formar la mezcla azeotrópica con CHCl₃, EtOH absoluto, y nuevamente CHCl₃ para obtener 25,5 g de un sólido blanco (82%). EM (EV): m/z 212 (M+1).

Preparación 65

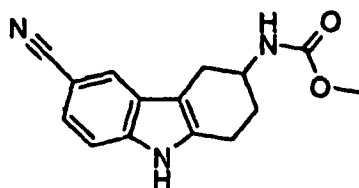
Metiléster del ácido (R)-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-carbámico

Se combina 6-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-carbonitrilo (2,4 mmol, 0,5 g) y trietilamina (4,7 mmol, 0,66 ml) en DMSO (10 ml) con agitación. Se añade clorofomato de metilo (3,6 mmol, 275 μl) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5-10 minutos. Se extingue con agua (35 ml) y se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo (200 ml). Se separan las fases y se lava la fase orgánica con salmuera (100 ml). Se retrolava la fase de salmuera con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato de magnesio. Se filtra y se concentra en vacío para dar el producto bruto que se usa sin otra purificación. La CLEM de la mezcla de reacción previo al tratamiento dio, masas 270,0 (EVPA-pos) y 268,0 (EVPA-neg) para el producto deseado.

ES 2 339 480 T3

Preparación 66

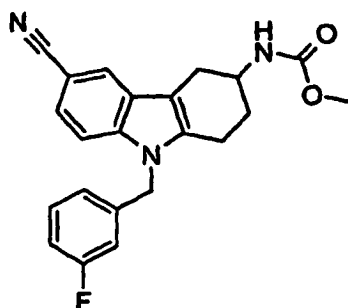
Metiléster del ácido (6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-carbámico



Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en la Preparación 65, usando 6-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-carbonitrilo (Preparación 64) (500 mg, 2,37 mmol), trietilamina (660 μ l, 4,73 mmol) y cloroformato de metilo (275 μ l, 3,55 mmol) para obtener 460 mg (75%) de sólidos blancos. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 11,35 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,31-7,39 (m, 3H), 3,72-3,82 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,93 (dd, J = 4,8, 14,8 Hz, 1H), 2,80-2,82 (m, 2H), 2,45-2,52 (m, 1H), 1,97-2,02 (m, 1H), 1,72-1,79 (m, 1H).

Ejemplo 184

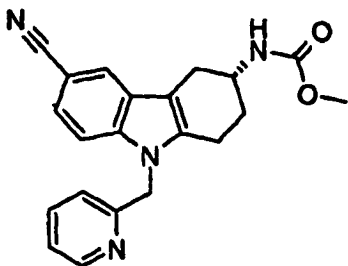
Metiléster del ácido [6-ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-carbámico



Se combina metiléster del ácido (6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-carbámico (460 mg, 1,7 mmol) y dimetilformamida anhidra (15 ml) bajo nitrógeno. Se enfría la mezcla hasta 0°C y se añade bis(trimetilsilil)amida de potasio (disolución de tolueno 0,5M, 3,4 ml, 1,7 mmol). Se agita la mezcla resultante durante 30 minutos, a continuación se añade bromuro de 3-fluorobencilo (210 μ l, 1,7 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 4 horas dejando calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Se extingue la reacción con agua (50 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se secan los extractos combinados con sulfato de magnesio y se concentra en vacío. Se purifica el producto por medio de cromatografía de resolución rápida (acetato de etilo al 25%/hexanos isocrático) para dar 475 mg (74%) de un sólido blanco. CLEM (Procedimiento E): 100% (m/z) 378 (M+1, IQPA- pos); RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 11,33 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,39-7,27 (m, 7H), 5,03 (q, 2H, J = 8,8 Hz), 3,87-3,75 (m, 1H), 3,87-3,75 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,85-1,71 (m, 1H).

Ejemplo 185

Metiléster del ácido (6(R)-ciano-9-piridin-2-ilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-carbámico



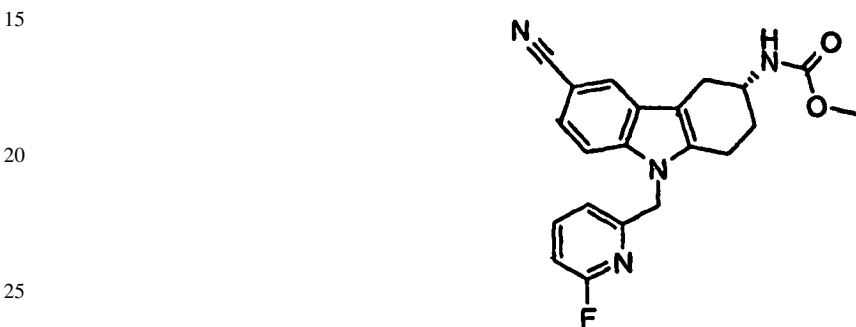
Se combina metiléster del ácido (6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-carbámico (1,4 mmol, 370 mg), dimetilformamida anhidra (15 ml), carbonato de cesio (4,1 mmol, 1,34 g) y clorhidrato de 2-clorometilpiridina (1,8

ES 2 339 480 T3

mmol, 295 mg). Se agita la suspensión resultante bajo nitrógeno a 50°C durante 24 horas. Se extingue la reacción con adición lenta de agua (aproximadamente 50 ml) para permitir la disolución de la base y la formación de precipitados del producto. Se recoge el producto por medio de filtración y se lava la torta con hexanos. Se seca el producto a 40°C bajo vacío durante la noche para dar 385 mg (78%). CLEM 93% (m/e) 361 (M+1, EVPA-pos); RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 8,48 (ddd, 1H, J = 4,8, 1,8, 0,9 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,70 (td, 1H, J = 10,9, 3,9 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,25 (ddd, 1H, J = 7,5, 4,8, 0,9 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,45 (q, 2H, J = 12,4 Hz), 3,82-3,69 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,98 (dd, 1H, J = 15,6, 5,1 Hz), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,53 (dd, 1H, J = 15,4, 9,7 Hz), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 1H).

Ejemplo 186

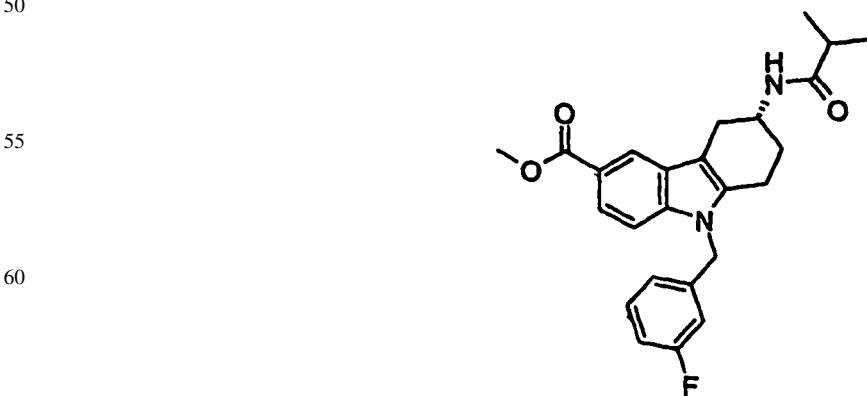
Metiléster del ácido (R)-[6-ciano-9-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-carbámico



Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 147 usando metiléster del ácido (6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-carbámico (700 mg, 2,6 mmol), dimetilformamida anhidra (30 ml), hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 12,5 mg, 3,1 mmol) y 2-bromometil-6-fluoro-piridina (Preparación 41) (594 mg, 3,1 mmol) como una disolución en 1 ml de DMF anhidro. Se agita la mezcla resultante durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se extingue la reacción lentamente con agua (100 ml). Se extrae el producto bruto con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se lavan los extractos orgánicos combinados con salmuera. Se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. Se purifica el producto por medio de cromatografía de resolución rápida (MTBE al 5%/diclorometano durante 15 minutos, gradiente en etapas hasta MTBE al 10%). Se combinan las fracciones de producto y se concentra hasta que los sólidos empiecen a cristalizar. Se añade hexanos como anti disolvente, se recoge el producto por medio de filtración y se lava la torta con hexanos para dar la primera recolección. Se evaporan los licores madre y se purifica más producto como anteriormente para dar un rendimiento total de 502 mg (51%) de un sólido blanco. CLEM 100% (m/e) 379 (M+1, EVPA-pos); RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,94-7,87 (m, 2H), 7,57 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 8,4, 1,3 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 8,1, 2,4 Hz), 6,91 (dd, 1H, J = 7,5, 2,2 Hz), 5,43 (q, 2H, J = 12,9 Hz), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,99 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,79-2,67 (m, 1H), 2,53 (dd, 1H, J = 15,2, 9,0 Hz), 2,53 (dd, 1H, J = 15,2, 9,0 Hz), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 1H).

Ejemplo 187

Metiléster del ácido (R)-9-(3-fluorobencil)-6-isobutirilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-carboxílico



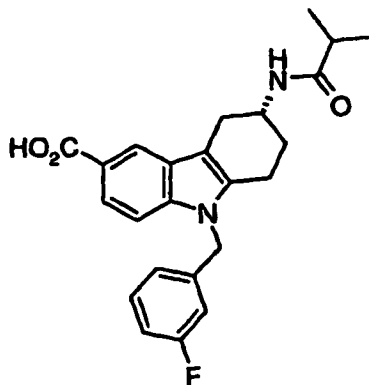
Se combina (R)-N-(9-bencil-6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida (Ejemplo 122) (4,00 g, 9,02 mmol), acetato de sodio (2,96 g, 36 mmol) y aducto dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio (II) diclo-

ES 2 339 480 T3

rometano, (0,368 g, 0,45 mmol) en metanol (36 ml) en un reactor de Parr. Se carga con monóxido de carbono (3,7 atmósferas (55 psi)) y se calienta a 95°C durante 20 horas. Se concentra y se somete a cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 5-20%/CHCl₃ para dar 3,3 g (87%) de un sólido blanco algodón que se suspende en éter dietílico durante la recogida por filtración. EM (EV): m/z 423 (M+1); HPLC: T_r = 1,93 minutos (100%).

Ejemplo 188

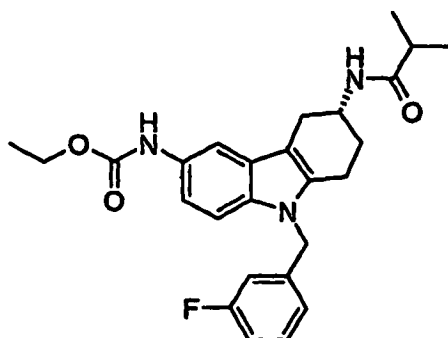
Ácido (R)-N-(9-bencil-6-isobutirilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-carboxílico



Se añade metiléster del ácido (R)-9-(3-fluorobencil)-6-isobutirilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-carboxílico (2,54 g, 6,01 mmol) a una disolución de LiOH en exceso en metanol/agua/THF (33:33:33) y se agita durante 24 horas a 70°C. Se concentra en vacío, se reparte entre agua y EtOAc/Et₂O. Se acidifica la fase acuosa con HCl acuoso y se extrae con EtOAc. Se lava con salmuera, se filtran los sólidos de la fase de EtOAc y se suspende en EtOAc caliente. Se recoge por filtración y se seca para dar 2,35 g (96%) de un sólido blanco. EM (EV): m/z 409 (M+1), HPLC: T_r = 1,93 (100%).

Ejemplo 189

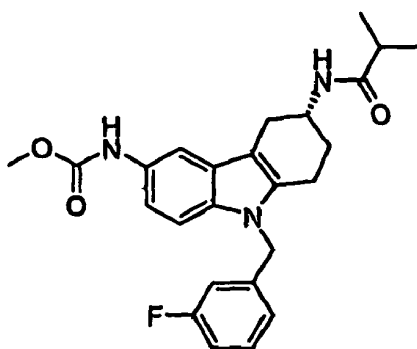
Etiléster del ácido (R)-[9-(3-fluoro-bencil)-6-isobutirilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-il]-carbámico



Se combina ácido (R)-N-(9-(3-fluorobencil)-6-isobutirilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-carboxílico (Ejemplo 188) (0,281 g, 0,67 mmol) con difenilfosforilazida (1,3 ml, 0,67 mmol), y trietilamina (0,73 ml, 0,67 mmol) en benceno (3 ml) y se calienta a reflujo durante 18 horas. Se añade etanol absoluto y se calienta durante 4 horas más. Se concentra en vacío y se reparte el residuo resultante entre EtOAc y agua. Se separa y se seca la fase de EtOAc sobre sulfato de sodio. Se filtra y se concentra en vacío. Se redisuelve el residuo resultante en una cantidad mínima de EtOAc y se hace pasar a través de una almohadilla de sílice para dar 0,248 g (83%) del compuesto del título, p.f.: 169-171°C; EM (EV): m/z 452 (M+1), HPLC: T_r = 2,2 minutos (89%).

Ejemplo 190

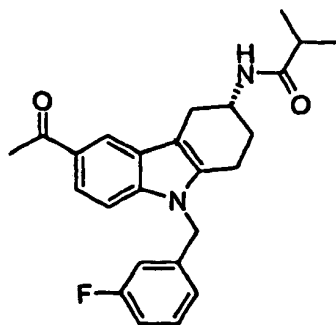
Metiléster del ácido (R)-[9-(3-fluoro-bencil)-6-isobutirilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-il]-carbámico



Se prepara el compuesto del título a partir de ácido (R)-N-(9-(3-fluorobencil)-6-isobutirilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-6-carboxílico (Ejemplo 188) (1,00 g, 2,4 mmol) siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 189. Se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de EtOAc al 20-80%/hexanos para dar 0,35 g (34%) del producto, p.f.: 111-115°C; EM (EV): m/z 438 (M+1).

Ejemplo 191

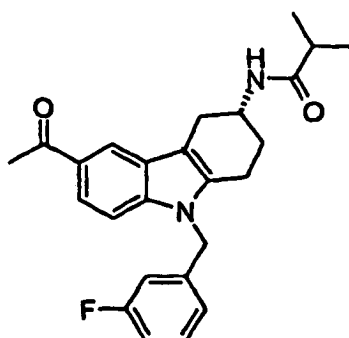
(R)-N-[6-Acetil-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



Se trata (R)-N-[6-ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida (Ejemplo 123) (2,07 g, 5,32 mmol) con bromuro de metil magnesio (9 ml) en tetrahidrofurano a reflujo durante 18 horas. Se extingue con MeOH, se filtra para eliminar los sólidos y se concentra en vacío. Se trata el residuo con HCl 1N/THF y se somete a reflujo durante 2 horas. Se añade acetato de etilo, se filtra para eliminar el precipitado insoluble y se concentra el filtrado en vacío para dar 2,7g (74%) de un sólido amarillo. EM (EV): m/z 407 (M+1); HPLC: T_r = 2,3 minutos (97%).

Ejemplo 192

(R)-N-[9-(3-Fluoro-bencil)-6-isoxazol-5-il-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

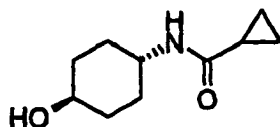


ES 2 339 480 T3

Se combina (R)-N-[6-acetil-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (Ejemplo 191) (0,055 g, 0,14 mmol) y dimetilformamida dimetilacetil (0,81 g, 6,8 mmol) y se calienta a 100°C durante 82 horas. Se concentra en vacío y se trata el residuo resultante con clorhidrato de hidroxilamina (0,012 g, 0,18 mmol) en dioxano a 23°C durante 1 hora antes de calentar brevemente hasta 40°C. Se diluye con agua y se recoge 0,029 g de un sólido por filtración. Se vuelve a cristalizar a partir de EtOAc/hexanos para dar un sólido amarillo claro, p.f.: 238-241°C; EM (EV): m/z 432 (M+1); HPLC: $T_r = 2,59$ (85%).

Preparación 67

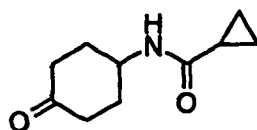
(4-Hidroxiciclohexil)amida del ácido ciclopropanocarboxílico



Se añade cloruro de ciclopropilcarbonilo (200 g, 1,74 mol) gota a gota a trans-4-aminociclopropilhexanol (272 g, 2,60 mol) y carbonato de potasio (360 g, 2,60 mol) en metanol (6,9 litros) en un matraz de doce litros agitado mecánicamente. Se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 18 horas. Se concentra en vacío, se resuspende el residuo en MeOH (1 litro) y cloruro de metileno (3 litros) y se filtra. Se concentra el filtrado en vacío, se resuspende en iso-propanol, se filtra y se evapora nuevamente para dar 311 g (66%) de un sólido blancuzco, p.f.: 220-222°C; EM (EV): m/z 184 (M+1).

Preparación 68

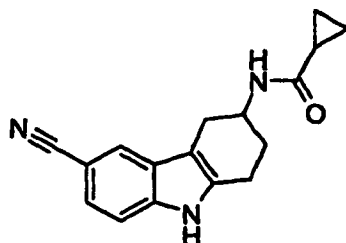
(4-Oxociclohexil)amida del ácido ciclopropanocarboxílico



Se prepara el compuesto del título a partir de (4-hidroxiciclohexil)amida del ácido ciclopropanocarboxílico (379 g, 2,07 mmol) siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en la Preparación 2 para obtener 141 g (38%) de cristales blancos, p.f.: 155-157°C; EM (EV): m/z 182 (M+1).

Preparación 69

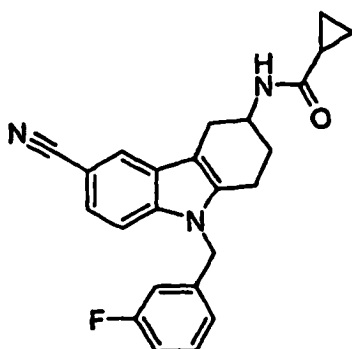
(6-Ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



Se prepara el compuesto del título a partir de (4-oxociclohexil)amida del ácido ciclopropanocarboxílico (51,3 g, 283 mmol) y clorhidrato de 4-cianofenilhidrazina (48,0 g, 283 mmol) siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en la Preparación 3 para obtener 57,0 g (72%) de un sólido amarillo pálido, p.f.: 231-233°C; EM (EV): m/z 280 (M+1).

Ejemplo 193

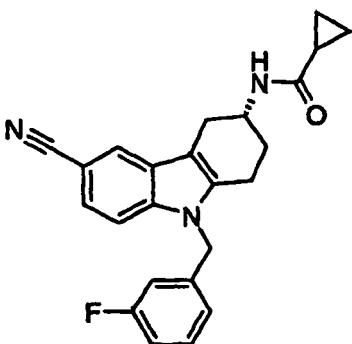
[6-Ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]amida del ácido ciclopropanocarboxílico



Se prepara el compuesto del título a partir de(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)amida del ácido ciclopropanocarboxílico (3,00 g, 10,7 mmol) y bromuro de 3-fluorobencilo (2,2 g, 11,8 mmol) siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 1 para obtener 1,4 g (34%) de un sólido beige, p.f.: 207-209°C; EM (EV): m/z 388 (M+1); HPLC: T_r = 2,28 minutos (100%).

Ejemplo 194

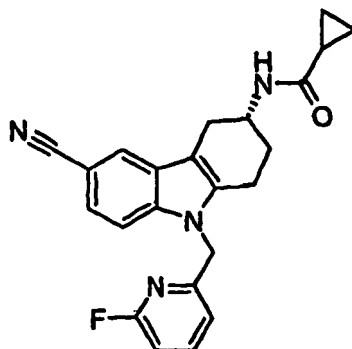
[6-Ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]amida del ácido (R)-ciclopropanocarboxílico



Se resuelve la [6-ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]amida del ácido ciclopropanocarboxílico en sus enantiómeros por medio de cromatografía quiral como se describe para el Ejemplo 123, usando iPrOH/MeOH/heptanos como eluyente. El primero en eluir es el Isómero 1 (R), como el compuesto del título con ee >99,8% p.f.: 208-210°C; EM (EV): m/z 389 (M+1).

Ejemplo 195

[6-Ciano-9-(6-fluoropiridin-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

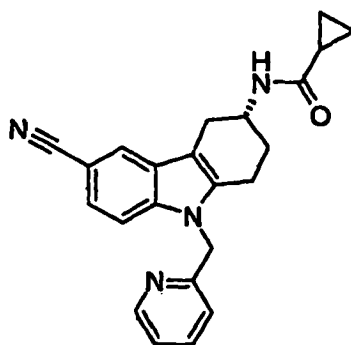


ES 2 339 480 T3

Se prepara el compuesto del título a partir de (6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Preparación 69) (10,0 g, 35,8 mmol) y 2-bromometil-6-fluoro-piridina (Preparación 44) (7,49 g, 39,4 mmol) siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en la Preparación 45 para obtener 4,30 g (31%) de un sólido color salmón. Se resuelven los enantiómeros usando cromatografía quiral esencialmente según se describe para el Ejemplo 194, pero usando eluyente DMEA al 0,2%/EtOH. El isómero (R) es el primero en eluir. Se suspende el sólido en EtOAc y se filtra para dar el compuesto del título, p.f. = 243-245°C; EM (EV): m/z 389 (M+1).

Ejemplo 196

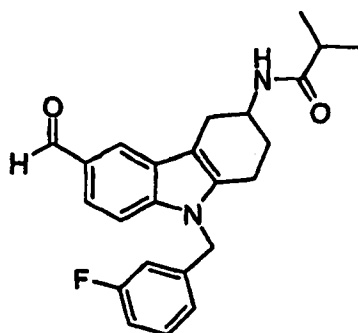
[6-Ciano-9-(piridin-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



Se prepara el compuesto del título a partir de (6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Preparación 69) (19,0 g, 68,0 mmol), bromhidrato de 2-bromometil-6-piridina (22,4 g, 88,4 mmol) y carbonato de cesio (57,5 g, 177 mmol) siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en la Preparación 45. Se resuelve una porción del producto racémico siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 195, pero usando EtOH al 100% como eluyente para obtener el isómero R como 8,56 g de sólido amarillo, ee = 100%; p.f.: 239-241°C; EM (EV): m/z 371 (M+1).

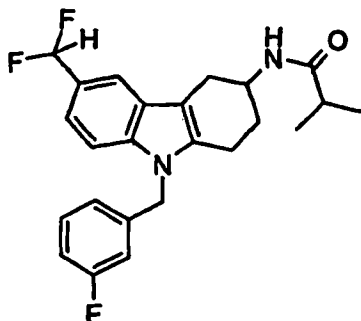
Ejemplo 197

N-[9-(3-Fluoro-bencil)-6-formil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



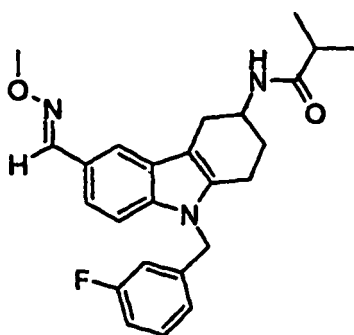
Se mezclan N-(6-ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida (Preparación 3) (8,1 g, 20,8 mmol), catalizador de Al-Ni (15,0 g, 231 mmol) en ácido fórmico al 90% (125 ml). Se calienta a reflujo durante 3 horas, a continuación se diluye con MeOH y se filtra en caliente. Se concentra y se reparte el residuo entre NaHCO₃ acuoso/EtOAc. Se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se concentra para dar 5,9 g de un semisólido amarillo. Se purifica usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 30-75% en hexano para dar 3,3 g (40%) como un sólido blanco. EM (EV): m/z 393 (M+1), 391 (M-1); HPLC (Procedimiento B): T_r = 4,41 (100%).

Ejemplo 198

N-[6-Difluorometil-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

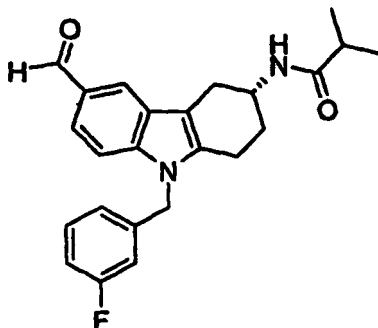
Siguiendo los procedimientos según los descritos por LaI, G. S., y col. (J. Org. Chem. (1999) 64, 7048) Se combina *N*-[9-(3-fluoro-bencil)-6-formil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (1,29 mmol, 506 mg) y trifluoruro de bis(2-metoxietil)amina azufre (21,9 mmol, 485 mg) en diclorometano (8 ml). Se somete a reflujo la mezcla de reacción agitada bajo nitrógeno durante 7 horas. Se extingue la reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se diluye la mezcla con acetato de etilo. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua, se diluye con ácido clorhídrico acuoso y agua (3x). Se secan los componentes orgánicos con sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad. Se purifica el producto por medio de cromatografía de resolución rápida (acetato de etilo al 5%/diclorometano -25 minutos, gradiente en etapas hasta acetato de etilo al 10%) para dar 175 mg (33%). CLEM 100% (m/e) 415 (M+ 1, EVPA-pos); RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,31-7,20 (m, 4H), 6,93 (td, 1H, J = 11,9, 4,2 Hz), 6,76-6,72 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 5,50 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,26 (s, 2H), 4,46-4,36 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H, J = 15,4, 5,3 Hz), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,15-1,97 (m, 2H), 0,00 (s, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,14 (d, 3H, J = 5,3 Hz), 1,13 (d, 3H, J = 4,8 Hz).

Ejemplo 199

N-[9-(3-Fluoro-bencil)-6-(metoxiimino-metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

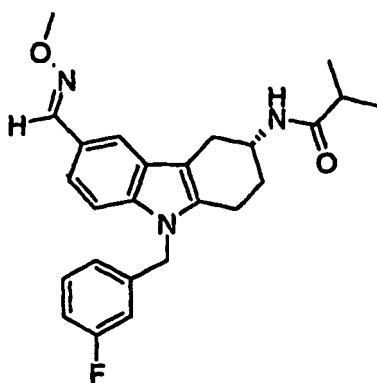
Se añade *N*-[9-(3-fluoro-bencil)-6-formil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (Ejemplo 197) (bruto, 506 mg, 1,29 mmol) a una suspensión de sal clorhidrato de metoxiamina (140 mg, 1,48 mmol) y piridina (10 ml). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se elimina la piridina bajo vacío y se disuelve el residuo resultante en acetato de etilo (100 ml). Se lava con sulfato de cobre acuoso saturado (2 x 50 ml) y agua (2 x 50 ml). Se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo vacío para dar un sólido amarillo grasiento. El sólido se purificó con cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo al 10% hasta 50% en hexanos) dando 183 mg (34%) del compuesto del título como un sólido blanco, p.f.: 180-182°C; EM IEV m/z 422 [C₂₅H₂₈FN₃O₂ + H]⁺; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,28 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 6,93 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,49 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,40 (s a, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 15,8, 4,7 Hz, 1H), 2,71-2,61 (m, 3H), 2,28 (septeto, J = 6,8 Hz, 1H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 200

(R)-N-[9-(3-Fluorobencil)-6-formil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

Se añade catalizador de Al-Ni [12635-27-7] (3,0 g) a una disolución de (R)-N-(6-ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida (Ejemplo 123) (2,50 g, 6,42 mmol) en ácido fórmico (96%, 40 ml) y agua (5 ml). Se calienta la mezcla de reacción hasta 90°C durante 18 horas, a continuación se añade 2 g de catalizador de Al-Ni preparado nuevo. Se calienta a reflujo durante 18 horas, enfriar hasta 60°C, se diluye con MeOH (30 ml) y reanudar el calentamiento. Cuando haya comenzado el reflujo, se filtra la mezcla de reacción mientras esté caliente a través de papel de filtro. Se concentra el filtrado en vacío. Se diluye el residuo con agua (30 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), a continuación extraer en EtOAc (3 x 150 ml). Se secan los orgánicos (MgSO₄), se filtra y se concentra para dar 2,25 g (89%) del compuesto del título como un sólido marrón. EM (EV): m/z 393 (M+1); HPLC (Procedimiento B): T_r = 4,57 minutos (91%).

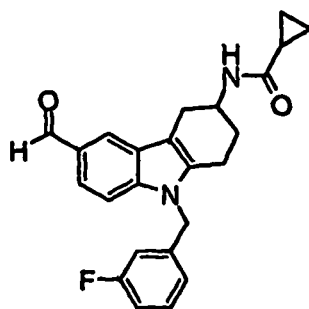
Ejemplo 201

(R)-N-[9-(3-Fluorobencil)-6-(metoxiimino-metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

Se añade clorhidrato de metoxiamina (613 mg, 7,34 mmol) a una disolución de (R)-N-[9-(3-fluorobencil)-6-formil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (Ejemplo 200) (2,40 g, 6,11 mmol) en piridina (40 ml). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentra la reacción en vacío y se diluye con EtOAc (175 ml). Se lavan los orgánicos con agua (3 x 75 ml), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra para dar el producto bruto (2,22 g) como una espuma marrón. Se purifica el producto bruto en 40 g de gel de sílice (EtOAc al 15-80%/hexanos) para dar 261 mg (10%) del compuesto del título como un sólido escamoso amarillo. Se vuelven a purificar las fracciones impuras en 40 g de gel de sílice (((NH₃ 2M/MeOH) al 1%/CH₂Cl₂) al 50-80%/hexanos) y se combinan los materiales purificados para dar 673 mg (26%) del compuesto del título como un sólido escamoso amarillo. EM (EV): m/z 422 (M+1), 420 (M-1); HPLC (Procedimiento B): T_r = 7,98 minutos (99%).

Preparación 70

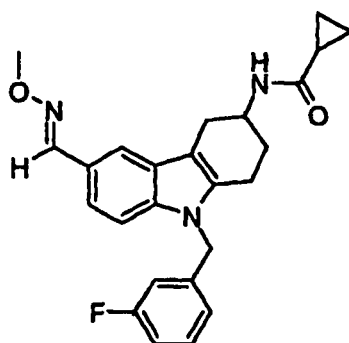
[9-(3-Fluorobencil)-6-formil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 200, usando [6-ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 193) (0,500 g, 1,29 mmol) y catalizador de aluminio-níquel (1,3 g) en ácido fórmico al 90% (10 ml) para obtener 0,32 g (64%) de un sólido marrón claro. EM (EV): m/z 391 (M+1); RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 9,90 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,81-6,92 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,57 - 2,82 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 0,65 (m, 4H).

Ejemplo 202

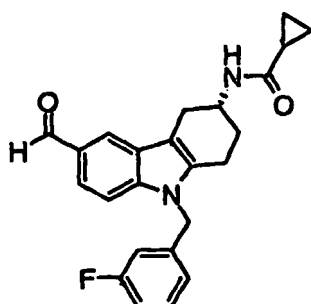
[9-(3-Fluorobencil)-6-(metoxiimino-metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



Se combina [9-(3-fluorobencil)-6-formil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Preparación 70) (0,32 g, 0,82 mmol), metoxilamina (0,21 g, 2,4 mmol), e hidróxido de sodio (0,049 g, 1,3 mmol) en EtOH (15 ml). Se añade agua suficiente para disolver el hidróxido de sodio y se agita durante 18 horas. Se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se secan los extractos de EtOAc sobre Na_2SO_4 y se filtra dos veces a través de una almohadilla de sílice para dar 0,21 g (61%) de un sólido blancuzco. EM (EV): m/z 420 (M+1).

Preparación 71

[9-(3-fluorobencil)-6-formil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido (R)-ciclopropanocarboxílico

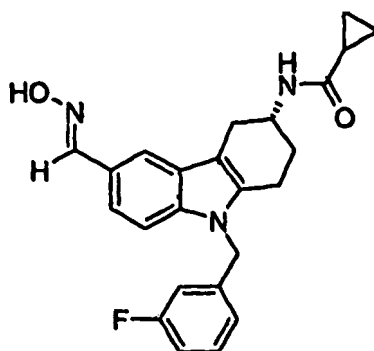


ES 2 339 480 T3

Se combina [6-ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]amida del ácido (R)-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 194) (3,70 g, 9,55 mmol) y catalizador de aluminio-níquel (10,0 g) en ácido fórmico al 90% y se calienta a 90-100°C durante 18 horas. Se diluye con metanol, se filtra para eliminar el catalizador y se concentra el filtrado en vacío. Se neutraliza el filtrado mediante la adición de NaHCO₃ sólido tras se resuspende en acetato de etilo/agua. Se seca la porción de acetato de etilo sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora para dar 3,53 g (95%) del compuesto del título como una espuma. EM (EV): m/z 391 (M+1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 9,90 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,81-6,92 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,57 - 2,82 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 0,65 (m, 4H).

Ejemplo 203

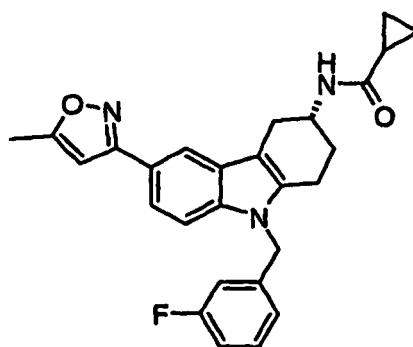
[9-(3-Fluoro-bencil)-6-(hidroxiimino-metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido (R)-ciclopropanocarboxílico



Se combina [9-(3-fluorobencil)-6-formil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido (R)-ciclopropanocarboxílico (Preparación 71) (1,50 g, 3,82 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,801 g, 11,5 mmol) e hidróxido de sodio (0,23 g, 5,76 mmol) y se agita bajo nitrógeno durante 1,5 horas. Se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se hace pasar el residuo oscuro a través de una almohadilla de sílice eluyendo con EtOAc al 50%/hexanos para dar 1,27 g (82%) del compuesto del título. EM (EV): m/z 406 (M+1).

Ejemplo 204

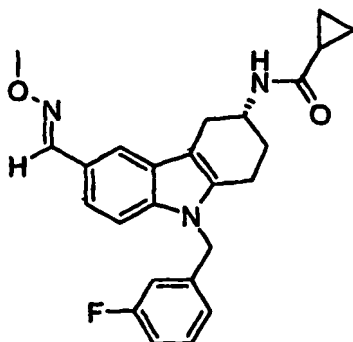
[9-(3-Fluoro-bencil)-6-(5-metil-isoxazol-3-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido (R)-ciclopropanocarboxílico



Se hace burbujear gas propino a través de una disolución de [9-(3-fluoro-bencil)-6-(hidroxiimino-metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido (R)-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 203) (0,065 g, 0,16 mmol) en cloruro de metileno y disolución de NaOCl mantenida en un tubo sellado. Se tapa el tubo y se agita a 23°C durante 16 horas. Se reparte la reacción entre cloruro de metileno y agua. Se separa y se seca la porción orgánica sobre Na₂SO₄ para dar 0,045 g de un sólido color bronce. Se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de EtOAc al 20-80% para dar 0,030 g (42%) de un sólido blancuzco, p.f.: 190-192°C; EM (EV): m/z 444 (M+1).

Ejemplo 205

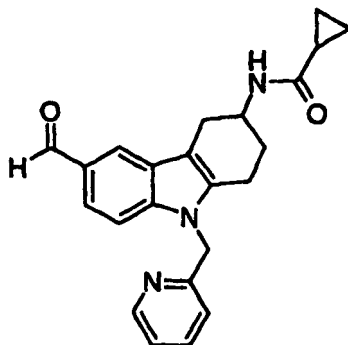
[9-(3-Fluoro-bencil)-6-(1-metoxiimino-metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido (R)-ciclopropanocarboxílico



Se prepara el compuesto del título a partir de [9-(3- fluorobencil)-6-formil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido (R)-ciclopropanocarboxílico (Preparación 71) (3,10 g, 7,94 mmol), clorhidrato de metoxilamina (1,99 g, 23,8 mmol) e hidróxido de sodio (0,48 g, 11,9 mmol) siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 204. Se purifica usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10%/CH₂Cl₂ para dar 1,94 g (58%) del producto, p.f.: 200-203°C; EM (EV) m/z 420 (M+1).

Ejemplo 206

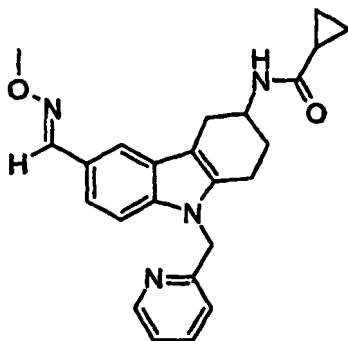
[9-(3-Fluorobencil)-6-formil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



Se prepara el compuesto del título a partir de [6-ciano-9-(piridin-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 196) (1,00 g, 2,70 mmol) y catalizador de Al-Ni (3,0 g) siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 200 para obtener 0,78 g (77%) de un sólido color bronce. EM (EV): m/z 374 (M+1).

Ejemplo 207

[6-(1-Metoxiimino-metil)-9-piridin-2-ilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

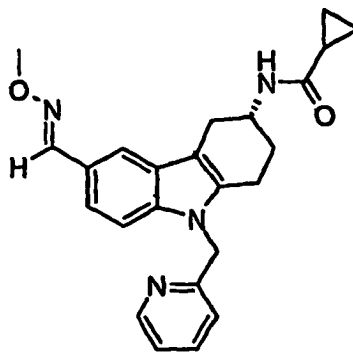


ES 2 339 480 T3

Se prepara el compuesto del título a partir de [9-(3- fluorobencil)-6-formil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 206) (0,62 g, 1,66 mmol), clorhidrato de metoxilamina (0,416 g, 4,98 mmol) e hidróxido de sodio (0,100 g, 2,5 mmol) siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 204 para dar 0,54 g (81%) de un sólido color bronce, p.f.: 88-92°C; EM (EV): m/z 403 (M+1).

Ejemplo 208

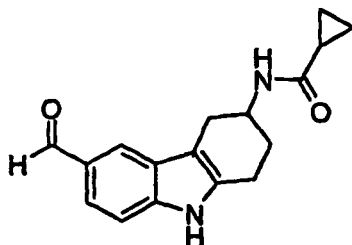
[6-(1-Metoxiimino-metil)-9-piridin-2-ilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido (R)-ciclopropanocarboxílico



Se resuelve [6-(1-metoxiimino-etil)-9-piridin-2-ilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico usando cromatografía quiral en una columna OD-H de Chiralcel de manera similar a la descrita para el Ejemplo 194, pero usando DMEA al 0,2%/MeOH como eluyente. El isómero (R) es el primero en eluir. Se concentra el eluyente y se suspende el residuo en EtOAc. Se recoge por filtración para dar el compuesto del título, p.f.: 215-217°C; EM (EV): m/z 403 (M+1).

Preparación 72

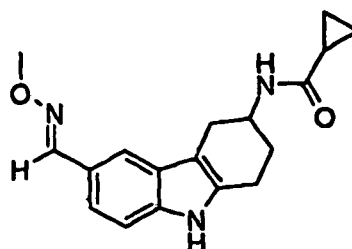
(6-Formil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



Se prepara el compuesto del título a partir de (6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (10,2 g, 36,5 mmol) y catalizador de Al-Ni (20,0 g) siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 205 para obtener 6,80 g (66%) de un sólido amarillo anaranjado. EM (EV): m/z 283 (M+1).

Preparación 73

[6-(Metoxiimino-metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

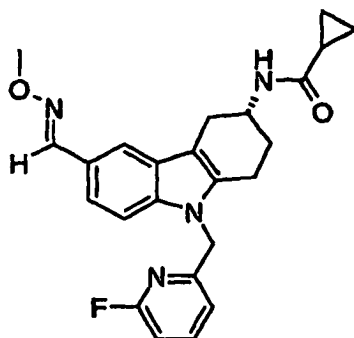


ES 2 339 480 T3

Se prepara el compuesto del título a partir de (6-formil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Preparación 72) (6,50 g, 57,3 mmol), clorhidrato de metoxilamina (4,81 g, 57,6 mmol) e hidróxido de sodio (1,84 g, 46,0 mmol), siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 202 para obtener 6,00 g (84%) del producto. EM (EV): m/z 312 (M+1).

Ejemplo 209

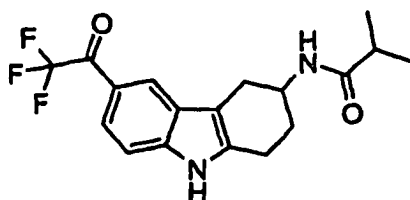
[6-(1-Metoxiimino-metil)-9-piridin-2-ilmetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido (R)-ciclopropanocarboxílico



Se prepara el compuesto del título a partir de [6-(metoxiimino-metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Preparación 73) (6,00 g, 19,3 mmol) y 2-bromometil-6-fluoro-piridina (Preparación 44) (4,03 g, 21,2 mmol) siguiendo esencialmente los procedimientos en el Ejemplo 1 para obtener 9,2 g de una espuma marrón naranja. Se purifica el material mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20-80%/hexanos para dar 2,65 g de un sólido amarillo. Se resuelven los enantiómeros por medio de cromatografía quiral en una columna OD-H de Chiralcel de manera similar a la descrita para el Ejemplo 194, pero usando DMEA al 0,2%/MeOH como eluyente. El isómero (R) es el primero en eluir. Se concentra el eluyente y suspender el residuo en EtOAc. Se recoge por filtración para dar el compuesto del título, p.f.: 223-225°C; EM (EV): m/z 421 (M+1).

Preparación 74

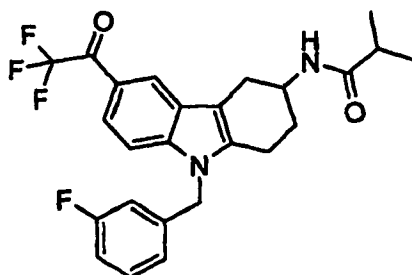
N-[6-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



Se mezclan 4-trifluoroacetilfenilhidrazina (preparar esencialmente según está descrito por Tschirret-Guth, R. A., y col., J. Am. Chem. Soc. (1999) 121, 4731) (2,6 g, 12,7 mmol) y N-(4-oxociclohexil)isobutiramida (2,2 g, 12 mmol) en EtOH (100 ml) que contiene HCl concentrado (20 ml). Se somete la reacción a reflujo durante 18 horas, se enfría hasta temperatura ambiente y se elimina el EtOH bajo vacío. Se extrae el producto en EtOAc, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra para dar 2,0 g de semisólido amarillo. Se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice (ISCO (120 g) usando EtOAc al 50% hasta 100% en hexano durante 60 minutos). Obtener 590 mg (14%) N-[6-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida como un sólido amarillo. EM (EV) m/z 353 (M+1), 351 (M-1); HPLC (Procedimiento B): T_r = 3,69 minutos (98%).

Ejemplo 210

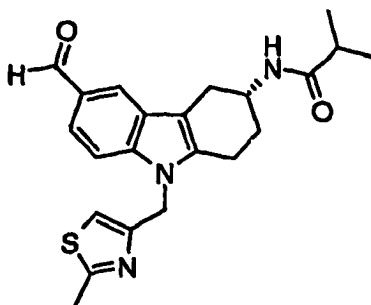
N-[9-(3-Fluoro-bencil)-6-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



Se mezclan *N*-[6-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (Preparación 74) (428 mg, 0,93 mmol), bromuro de *m*-fluorobencilo (216 mg, 1,11 mmol), Cs₂CO₃ (650 mg, 2 mmol) y DMF (10 ml). Se calienta la reacción a 50°C durante 18 horas, se enfría y se reparte entre agua/salmuera/EtOAc. Se separa y se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra para dar 590 mg del producto bruto. Se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice, usando EtOAc al 10% hasta 60%/hexano para obtener 68 mg (16%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. EM (EV) *m/z* 461 (M+1); HPLC: T_r = 3,43 minutos (95%).

Ejemplo 211

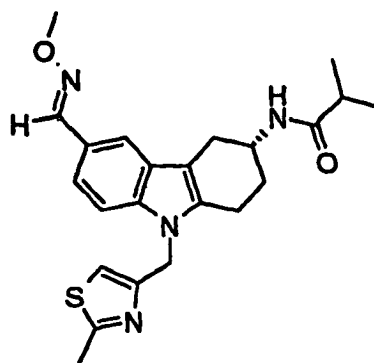
(*R*)-*N*-[6-Formil-9-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



Se siguen los procedimientos esencialmente según se describen en el Ejemplo 200, usando (*R*)-*N*-[6-ciano-9-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (Ejemplo 151) (134 mg, 0,34 mmol). Se purifica el producto bruto en 12 g de gel de sílice {[(NH₄ 2 M/MeOH) al 4%/CH₂Cl₂]/hexanos al 30-70% } para dar 58 mg (43%) del compuesto del título como un sólido blanco. EM (EV): *m/z* 396 (M+1), 394 (M-1); RMN de ¹H (CDCl₃): δ 10,01 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,47 (s, 1H), 5,57 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,37 (d, 2H, J = 2,6 Hz), 4,43 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H, J = 15,9, 5,3 Hz), 2,86 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,73 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,16 (d, 6H, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 212

(*R*)-*N*-[6-(Metoxiimino-metil)-9-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida

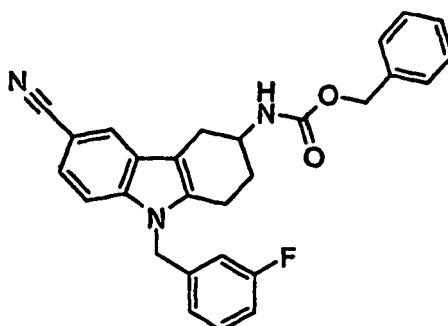


ES 2 339 480 T3

Se disuelve (R)-N-[6-formil-9-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (Ejemplo 211) (53 mg, 0,13 mmol) y metoxiamina·HCl (22 mg, 0,27 mmol) en piridina (1 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 18 horas a 25°C. Se diluye la mezcla de reacción con agua (2 ml), HCl 1N (1 ml) y EtOAc (10 ml). Se carga la mezcla en un cartucho de extracción en fase sólida CE1005 ChemElut de Varian (Varian número de referencia 12198006), a continuación se eluye, se recoge y se concentran 50 ml de EtOAc para dar el producto bruto (59 mg) como un sólido blanco. Se purifica en 8 g de gel de sílice (EtOAc al 50-60%/hexanos) para dar 34 mg (62%) del compuesto del título como un sólido blanco. EM (EV): m/z 425 (M+1), 469 (M+HCO₂⁻); RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,16 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 8,6, 1,5 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,36 (s, 1H), 5,55 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,29 (td, 2H, J = 24,7, 9,0 Hz), 4,41 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,13 (dd, 1H, J = 15,4, 4,8 Hz), 2,80 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,62 (dd, 1H, J = 15,6, 6,8 Hz), 2,30 (m, 1H), 2,14-1,97 (m, 2H), 1,14 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Preparación 75

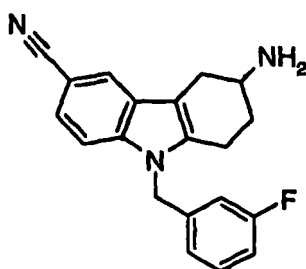
Benciléster del ácido [6-Ciano-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-carbámico



Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 184 usando benciléster del ácido (6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-carbámico (Preparación 61) y bromuro de 3-fluorobencilo para obtener 1,34 g (51%) del producto. CLEM 100% (m/e) 454 (M+1, IQPA-pos).

Preparación 76

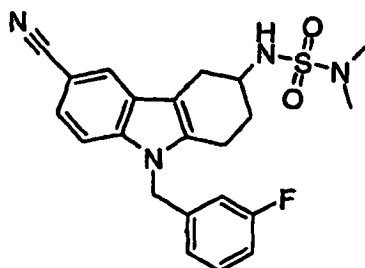
6-Amino-9-(3-fluoro-bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-carbonitrilo



Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en la Preparación 63 usando benciléster del ácido [6-ciano-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-carbámico para obtener el producto bruto. Se purifica el producto por medio de cromatografía de resolución rápida (metanol al 10 hasta 25%/diclorometano) para obtener un aceite espeso que contiene aproximadamente un 25% de una impureza coeluida. Se cristaliza el producto a partir de diclorometano/hexanos para obtener una pequeña cantidad (40 mg, 35%) para análisis. CLEM 75% (m/z) 320 (M+1, IQPA-pos).

Ejemplo 213

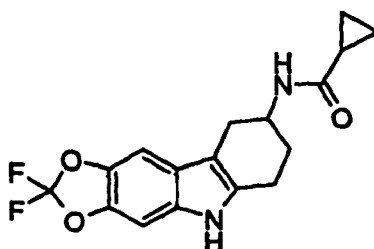
N-[6-Ciano-9-(3-fluoro-bencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-*N*',*N*'-dimetilmetanosulfamida



Se mezclan 6-amino-9-(3-fluoro-bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-carbonitrilo (Preparación 76) (900 mg, 2,8 mmol), trietilamina (600 μ l, 4,2 mmol) en cloruro de metileno (15 ml). Se añade cloruro de dimetilsulfamoilo (391 μ l, 3,64 mmol) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se agita la reacción con agua/cloruro de metileno y se seca la fase orgánica (Na_2SO_4). Se concentra para dar 1,44 g de un aceite color bronce. Se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice, usando EtOAc al 10% hasta 60% en hexano para dar 630 mg (53%) del compuesto del título como un sólido blanco. EM (EV): m/z 427 (M+1), 425 (M-1); HPLC (Procedimiento B): T_r = 6,14 minutos (100%).

Preparación 77

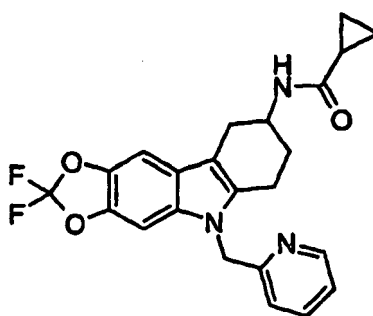
(2,2-Difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3-dioxo-9-aza-ciclopenta[b]fluoren-6-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en la Preparación 3, usando sal clorhidrato de (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-hidrazina (Preparación 10) y (4-oxociclohexil) amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Preparación 68) para dar 7,12 g (80%) del producto.

Ejemplo 214

(2,2-Difluoro-9-piridin-2-ilmetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3-dioxo-9-aza-ciclopenta[b]fluoren-6-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

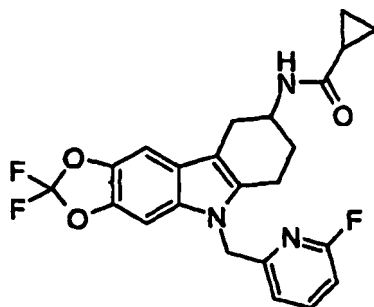


Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 1, usando (2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3-dioxo-9-aza-ciclopenta[b]fluoren-6-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico y bromhidrato de 2-bromometilpiridina. Se purifica el material bruto por medio de cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100%/diclorometano. Se realiza una segunda cromatografía eluyendo con EtOAc al 5-40%/diclorometano para dar 0,42 g (4,7%) de un sólido blanco. EM (EV): m/z 426 (M+1).

ES 2 339 480 T3

Ejemplo 215

[2,2-Difluoro-9-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3-dioxo-9-aza-ciclopenta[b]fluoren-6-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



Se prepara el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos según se describen en el Ejemplo 1, usando (2,2-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3-dioxo-9-aza-ciclopenta[b]fluoren-6-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico y 2-bromometil-6-fluoro-piridina (Preparación 44). Se purifica el material bruto por medio de cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5-50%/diclorometano para dar 0,29 g (46%) de un sólido blanco. EM (EV): m/z 444 (M+1).

Datos biológicos

TABLA I

Ej.	Ki de unión al RA (nM)	n	CE50 (nM) de C2C12	Eficacia de C2C12 %	n
1	2,6	1	2,3	74,1	2
2	17,7	2	313,1	59,4	4
3	10,1	2	194,2	66,4	4
4	36,6	2	nd	36,1	2
5	24,6	1	nd	80,3	2
6	156,2	1	1771,5	49,7	3
7	99,6	1	nd	35,8	2
8	2,5	1	57,8	108,4	2
9	7,2	1	113,1	62,3	2
10	31,9	1	192,7	40,4	2
11	61,5	1	2176,7	36,3	2
12	25,0	1	186,3	50,0	2
13	33,5	1	1033,7	55,5	2
14	81,4	1	926,7	36,4	2
15	274,6	1	nd	15,3	2
16	1,9	4	5,5	86,0	6
17	8,6	1	147,9	62,1	2
18	10,5	1	152,7	82,1	2
19	37,8	1	245,3	63,2	3
20	9,6	1	559,9	43,2	2
21	2,0	1	20,1	81,0	2

ES 2 339 480 T3

TABLA I (continuación)

Ej.	Ki de unión al RA (nM)	n	CE50 (nM) de C2C12	Eficacia de C2C12 %	n
22	3,5	1	75,7	74,7	2
23	4,3	1	157,4	54,4	2
24	8,2	2	304,9	48,9	2
25	6,0	1	120,8	62,7	2
26	16,6	1	301,4	33,0	2
27	45,8	1	nd	23,2	2
28	12,8	2	301,0	64,3	2
29	2,4	1	2,7	64,0	2
30	2,1	2	3,1	87,0	2
31	5,3	2	58,7	70,8	2
32	10,3	2	53,3	94,3	2
33	13,0	2	433,1	87,3	2
34	24,9	2	184,6	103,2	2
35	2,6	1	2,3	74,1	2
36	7,6	2	20,7	99,4	2
37	9,1	2	109,0	95,5	2
38	9,7	2	108,0	79,5	2
39	5,3	2	28,9	76,1	2
40	30,9	2	187,7	68,0	2
41	43,2	2	1822,8	46,6	2
42	63,6	1	30,4	73,0	3
43	104,4	1	461,6	69,6	2
44	94,2	1	304,7	71,1	3
45	121,2	1	940,8	63,6	2
46	136,7	1	nd	40,5	2
47	12,1	3	24,1	86,3	4
48	9,4	1	115,5	69,5	2
49	82,2	1	nd	71,6	2
50	149,7	1	940,0	45,8	2*
51	1,5	2	0,6	87,5	6
52	6,1	1	5,6	73,2	2

ES 2 339 480 T3

TABLA I (continuación)

Ej.	Ki de unión al RA (nM)	n	CE50 (nM) de C2C12	Eficacia de C2C12 %	n
53	21,6	2	24,3	106,6	2
54	5,3	2	6,2	81,1	4
55	11,2	2	2,5	82,9	2
56	3,8	1	54,0	66,6	2
57	25,1	1	323,4	36,5	2
58	7,2	1	258,3	62,1	2
59	59,0	1	241,9	39,5	2
60	35,9	1	299,1	74,2	2
61	2,3	1	3,6	83,2	4
62	110,2	1	368,8	56,1	4
63	39,3	2	66,9	112,8	2
64	14,5	1	9,3	89,3	4
65	58,4	1	40,5	87,3	1
66	6,9	1	19,2	79,8	2
67	6,2	1	18,6	96,9	1
68	46,2	1	40,8	98,0	2
69	34,1	1	213,0	63,3	3
70	10,0	1	39,8	63,9	3
71	82,5	1	401,8	40,7	3
72	152,9	1	685,5	66,4	4
73	52,1	1	226,7	54,7	3
74	858,8	1	764,1	22,6	3
75	6,2	1	18,6	96,9	1
76	477,7	1	1709,8	58,1	2*
77	102,7	1	1195,8	74,9	2
78	187,2	1	237,7	71,5	3
79	28,2	1	16,4	85,7	2
80	98,0	1	108,2	59,9	2
81	11,3	2	94,0	81,9	2
82	6,1	2	37,1	87,3	2
83	29,5	2	85,1	93,1	2

ES 2 339 480 T3

TABLA I (continuación)

Ej.	Ki de unión al RA (nM)	n	CE50 (nM) de C2C12	Eficacia de C2C12 %	n
84	19,7	2	nd	32,9	2
85	4,6	1	3,8	79,8	4
86	2,6	1	36,3	93,9	4
87	17,7	1	nd	10,6	3
88	4,4	1	24,3	96,1	4
89	3,3	1	1,9	78,5	2
90	30,5	1	123,0	67,6	2
91	11,8	1	97,1	86,9	2
92	4,1	1	3,0	73,4	2
93	6,8	1	5,0	82,4	2
94	38,3	2	41,0	100,6	2
95	12,4	2	18,3	79,6	4
96	14,7	1	122,6	88,0	4
97	4,6	1	32,8	102,4	4
98	7,0	1	40,8	104,5	3
99	6,2	1	9,4	69,0	4
100	8,0	1	125,8	87,6	4
101	5,2	1	4,1	65,3	2
102	16,8	1	300,1	39,6	2
103	51,4	1	293,5	32,8	2
104	22,5	2	555,4	71,6	2
105	7,7	1	30,7	97,5	2
106	8,2	1	2,3	82,1	2
107	3,1	1	0,5	86,2	2
108	57,3	1	717,6	58,4	2
109	15,9	1	2,3	76,9	2
110	4,8	1	1,8	110,5	4
111	127,2	1	55,2	110,7	4
112	12,7	1	27,2	100,8	4
113	21,4	1	35,8	97,7	4
114	20,8	1	98,7	118,0	5

ES 2 339 480 T3

TABLA I (continuación)

Ej.	Ki de unión al RA (nM)	n	CE50 (nM) de C2C12	Eficacia de C2C12 %	n
115	3,2	1	4,3	74,7	2
116	3,4	1	2,7	78,3	2
117	4,5	1	12,0	76,7	2
118	5,9	1	31,7	124,3	4
119	7,3	1	34,2	99,1	2
120	7,0	1	51,4	100,6	2
121	2,9	1	6,2	109,7	2
122	1,9	2	43,1	96,8	8
123	1,0	2	1,8	87,0	8
124	195,5	1	1106,1	49,9	2
125	55,1	1	68,5	75,8	6
126	19,0	1	31,3	87,0	4
127	10,4	1	21,0	72,2	3
128	43,0	1	235,9	72,5	3
129	196,3	1	73,6	65,5	7
130	13,6	1	5,0	85,6	2
131	118,2	1	65,2	91,3	2
132	7,4	1	5,4	83,9	2
133	4,6	1	7,5	66,4	5
134	380,4	1	364,5	37,6	2
135	20,4	1	62,3	66,0	2
136	13,8	1	0,7	90,4	2
137	16,2	1	17,5	79,4	4
138	47,3	1	31,1	86,8	6
139	34,9	1	19,4	96,9	4
140	29,0	1	44,0	74,6	2
141	10,0	1	41,0	101,9	2
142	31,8	1	23,7	61,8	4
143	361,7	1	351,0	80,3	2
144	737,1	1	274,6	41,4	2
145	1395,6	1	2051,9	46,6	2

ES 2 339 480 T3

TABLA I (continuación)

Ej.	Ki de unión al RA (nM)	n	CE50 (nM) de C2C12	Eficacia de C2C12 %	n
146	12,7	1	15,5	86,8	2
147	29,2	1	79,7	101,6	2
148	7,3	1	23,8	86,7	6
149	18,0	1	17,6	91,4	4
150	19,6	1	98,8	91,3	2
151	12,4	1	30,4	85,6	2
152	208,3	1	409,2	61,1	2
153	7,8	1	19,3	93,3	4
154	2,2	1	4,4	118,8	3
155	13,5	1	101,9	54,8	3
156	10,8	1	30,5	79,4	5
157	5,2	1	3,0	72,3	2
158	3,1	1	4,5	124,2	2
159	34,4	1	35,8	80,9	2
160	19,8	1	6,3	89,5	2
161	6,8	1	3,1	95,7	2
162	8,6	1	9,2	81,7	2
163	12,7	1	37,3	75,2	2
164	42,3	1	1234,1	41,8	2
165	14,2	1	15,3	74,6	2
166	5,3	2	6,2	81,1	4
167	7,8	1	13,7	82,4	2
168	37,0	1	279,8	56,7	2
169	8,3	1	6,5	76,8	2
170	5,9	1	22,4	67,2	2
171	8,2	1	410,7	63,5	2
172	29,7	1	nd	13,8	2
173	9,3	1	112,0	72,3	2
174	7,1	1	88,0	65,2	2
175	3,2	1	11,2	80,2	2
176	7,8	1	46,0	61,5	2

ES 2 339 480 T3

TABLA I (continuación)

Ej.	Ki de unión al RA (nM)	n	CE50 (nM) de C2C12	Eficacia de C2C12 %	n
177	3,8	1	102,3	75,2	2
178	5,9	1	11,5	81,8	3
179	14,6	1	24,1	113,8	2
180	4,6	1	2,2	97,0	4
181	34,6	1	87,8	93,5	6
182	28,4	1	150,5	88,7	6
183	4,3	2	0,7	95,3	4
184	2,8	1	27,3	78,9	6
185	23,3	1	76,0	77,5	4
186	7,1	2	17,4	102,9	6
187	2,3	1	2,4	77,8	2
188	952,1	2	793,8	82,4	8
189	8,3	1	1,2	52,9	2
190	6,7	1	2,2	86,0	2
191	3,3	1	1,2	91,2	2
192	2,6	1	7,7	66,5	2
193	4,3	1	7,9	92,7	6
194	1,3	1	2,0	95,5	4
195	4,3	1	2,7	96,5	2
196	16,1	1	15,3	95,2	4
197	4,2	1	26,8	146,9	2
198	3,2	1	11,0	102,1	4
199	6,6	1	1,8	83,6	4
200	2,8	1	8,1	112,2	4
201	2,9	1	5,0	79,9	4
202	4,7	1	1,5	90,5	6
203	12,3	1	20,2	73,1	2
204	6,8	1	2,7	90,8	2
205	3,0	2	0,5	88,4	6
206	99,2	2	206,4	96,1	4
207	41,6	2	11,6	93,3	4

ES 2 339 480 T3

TABLA I (continuación)

Ej.	Ki de unión al RA (nM)	n	CE50 (nM) de C2C12	Eficacia de C2C12 %	n
208	21,1	1	3,8	96,3	4
209	7,8	1	1,1	95,7	4
210	15,5	1	17,6	71,2	2
211	43,7	1	86,7	88,4	4
212	16,7	1	7,8	90,4	2
213	3,2	2	40,2	95,4	7
<p>“Ej.” = Número de ejemplo “nd” = no determinado “n” = número de ensayos usados para calcular los valores promedio * EC50 de RA n =1</p>					

Datos in vivo de los ejemplos seleccionados

TABLA II

Ejemplo	Dosis (mg/kg/d), vía	Eficacia frente a control % (ANOVA, $p < 0,05$)
126	3, po	241%
133	3, po	306%
150	3, po	106%
151	3, po	165%
154	30, po	180%
156	3	211%
161	10, po 10, sc	53% 160%
183	10, po 10, sc	170% 246%
184	10, po 10, sc	67% 47%
186	3, po 10, sc	74% 140%

ES 2 339 480 T3

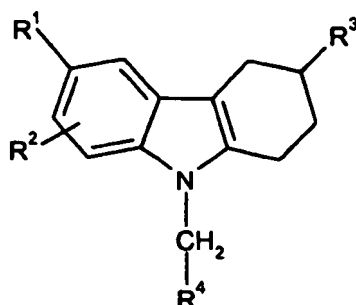
TABLA II (Continuación)

Ejemplo	Dosis (mg/kg/d), vía	Eficacia frente a control % (ANOVA, $p < 0,05$)
194	3, po	98%
201	3, po	58%
205	3, po	97%
209	10, sc	34%
212	10, po	95%

La vesícula seminal y/o la próstata no mostraron cambio de peso estadísticamente significativo en comparación con el grupo control de animales castrados tratados sólo con vehículo para los Ejemplos presentados en la Tabla II.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



Fórmula I

en la que,

R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), SCH₃, C(=S)NH₂, CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, CH=NOH, COR^{1a}, OR^{1b}, SO₂R^{1c}, NHCOR^{1d}, o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por amino, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), o haloalcoxi (C₁-C₄);

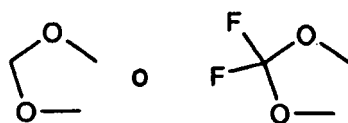
R^{1a} representa hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), o haloalquilo (C₁-C₄);

R^{1b} representa alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, o ciclopropilmetilo;

R^{1c} representa amino o alquilo (C₁-C₄);

R^{1d} representa alcoxi (C₁-C₄);

R² representa hidrógeno, halo, alquilo (C₁-C₄), o alcoxi (C₁-C₄), o R¹ y R² juntos forman un grupo de fórmula



R³ representa NHCOR^{3a} o NHSO₂R^{3b};

R^{3a} y R^{3b} representa cada uno independientemente cada vez que aparece alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo, NH-alquilamina (C₁-C₄), N,N-dialquilamina (C₁-C₆) o N(CH₃)OCH₃; y

R⁴ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), NH-alquilamina (C₁-C₄), N,N-dialquilamina (C₁-C₆), NHSO₂CH₃ o COOCH₃; o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, alquilo (C₁-C₄), halo o hidroxilo

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

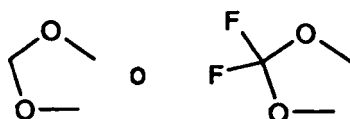
2. El compuesto o sal según la Reivindicación 1 en el que R¹ representa ciano, halo, alquilo (C₁-C₄), CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, COR^{1a}, OR^{1b}, SO₂R^{1c},

NHCOR^{1d}, o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄) o haloalcoxi (C₁-C₄).

3. El compuesto o sal según la Reivindicación 2 en el que R¹ representa ciano, halo, alquilo (C₁-C₄), CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, COR^{1a} en el que R^{1a} representa hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxi, etoxi, amino o trifluorometilo; OR^{1b} en el que R^{1b} representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, o ciclopropilmetilo; SO₂R^{1c} en el que R^{1c} representa metilo o etilo; NHCOR^{1d} en el que R^{1d} representa metoxi o etoxi; o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por furanilo, tiofenilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), o haloalcoxi (C₁-C₄).

4. El compuesto o sal según la Reivindicación 3 en el que R¹ representa ciano, bromo, cloro, flúor, metilo, CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, COR^{1a} en el que R^{1a} representa hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxi, etoxi, amino o trifluorometilo; OR^{1b} en el que R^{1b} representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo; SO₂R^{1c} en el que R^{1c} representa metilo o etilo; NHCOR^{1d} en el que R^{1d} representa metoxi o etoxi; o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo constituido por ciano, amino, alquilo (C₁-C₄) o halo y un segundo sustituyente que es alquilo (C₁-C₄).

5. Un compuesto o sal según una cualquiera de las Reivindicaciones 1-4 en el que R² representa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, flúor, bromo, cloro, o R¹ y R² juntos forman un grupo de fórmula



6. Un compuesto o sal según una cualquiera de las Reivindicaciones 1-5 en el que R³ representa NHCOR^{3a} en el que R^{3a} representa cada vez que aparece metilo, etilo, isopropilo, CH(C₂H₅)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CF₃, metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, NH(CH₃), o N(CH₃)₂; o R³ representa NHSO₂R^{3b}, en el que R^{3b} representa cada vez que aparece ciclopropilo, NH(CH₃), N(CH₃)₂ o N(CH₃)OCH₃.

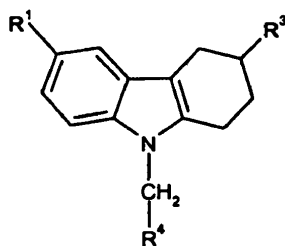
7. El compuesto o sal según la Reivindicación 6 en el que R³ representa NHCOR^{3a} en el que R^{3a} representa isopropilo.

8. Un compuesto o sal según una cualquiera de las Reivindicaciones 1-7 en el que R⁴ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, metilo, metoxi, CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, NH(CH₃), NH(C₂H₅), N(CH₃)₂, NHSO₂CH₃ o COOCH₃; o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por furanilo, tiofenilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, alquilo (C₁-C₄) o halo.

9. El compuesto o sal según la Reivindicación 8 en el que R⁴ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, metilo, metoxi, CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, NH(CH₃), NH(C₂H₅), N(CH₃)₂, NHSO₂CH₃ o COOCH₃; o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo o pirazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, alquilo (C₁-C₄), o halo.

10. El compuesto o sal según la Reivindicación 9 en el que R⁴ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, metilo, metoxi, CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, NH(CH₃), NH(C₂H₅), N(CH₃)₂, NHSO₂CH₃ o COOCH₃; o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, o pirazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por amino, metilo, flúor o cloro.

11. Un compuesto según la Reivindicación 1 de fórmula



Fórmula I(a)

en la que,

R¹ representa ciano, halo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, o COH;

R³ representa NHCOR^{3a};

R^{3a} representa isopropilo, metoxi, ciclopropilo, o N(CH₃)₂; y

R⁴ representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, alquilo (C₁-C₄), o halo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto o sal según la Reivindicación 11 en el que R¹ representa ciano, flúor, bromo, cloro, metoxi, OCF₃, OCHF₂, CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, o COH.

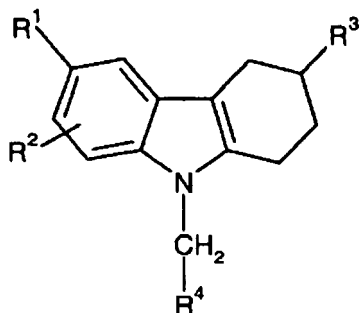
13. El compuesto o sal según la Reivindicación 12 en el que R¹ representa ciano, flúor, bromo, metoxi, OCF₃, CH=NOCH₃, o COH.

14. El compuesto o sal según una cualquiera de las Reivindicaciones 11-13 en el que R³ representa NHCOR^{3a} y en el que R^{3a} representa isopropilo.

15. Un compuesto o sal según una cualquiera de las Reivindicaciones 11-14 en el que R⁴ representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, o pirazinilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, alquilo (C₁-C₄), o halo.

16. El compuesto o sal según la Reivindicación 15 en el que R⁴ representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, o pirazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por amino, metilo, cloro, o flúor.

17. Un compuesto según la Reivindicación 1 de fórmula



Fórmula I(b)

en la que,

R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), C(=S)NH₂, CH=NOCH₃, CH=NOH, COR^{1a}, OR^{1b}, SO₂R^{1c}, NHCOR^{1d};

ES 2 339 480 T3

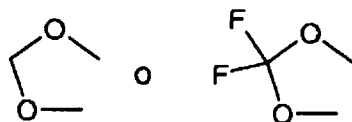
R^{1a} representa hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), o haloalquilo (C₁-C₄);

R^{1b} representa alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, o ciclopropilmetilo;

R^{1c} representa alquilo (C₁-C₄);

R^{1d} representa alcoxi (C₁-C₄);

R² representa hidrógeno, halo, alquilo (C₁-C₄), o alcoxi (C₁-C₄), o R¹ y R² juntos representan un grupo de fórmula



R³ representa NHCOR^{3a} o NHSO₂R^{3b};

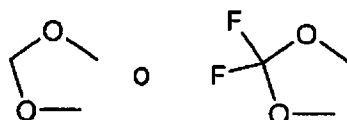
R^{3a} y R^{3b} representan cada uno independientemente cada vez que aparecen alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo, NH-alquilamina (C₁-C₄), N,N-dialquilamina (C₁-C₆), o N(CH₃)OCH₃; y

R⁴ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), NH-alquilamina (C₁-C₄), N,N-dialquilamina (C₁-C₆), NHSO₂CH₃, o COOCH₃, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

18. El compuesto o sal según la Reivindicación 17 en el que R¹ representa hidroxilo, ciano, flúor, cloro, bromo, nitro, metilo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, COR^{1a}, OR^{1b}, SO₂R^{1c} o NHCOR^{1d}.

19. El compuesto o sal según la Reivindicación 18 en el que R¹ representa ciano, flúor, cloro, bromo, metilo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, COR^{1a} en el que R^{1a} representa hidrógeno, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, etoxi, o CF₃; OR^{1b} en el que R^{1b} representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, o ciclopropilmetilo; SO₂R^{1c} en el que R^{1c} representa metilo; o NHCOR^{1d} en el que R^{1d} representa metoxi o etoxi.

20. Un compuesto o sal según una cualquiera de las Reivindicaciones 17-19 en el que R² representa hidrógeno, bromo, cloro, flúor, metilo, o metoxi, o R¹ y R² juntos representan un grupo de la fórmula



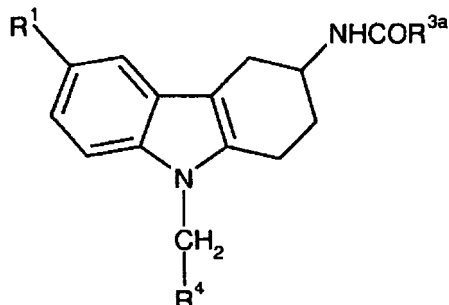
21. Un compuesto o sal según una cualquiera de las Reivindicaciones 17-20 en el que R³ representa NHCOR^{3a} en el que R^{3a} representa cada vez que aparece metilo, etilo, isopropilo, CH(C₂H₅)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CF₃, metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, NH(CH₃), o N(CH₃)₂; o R³ representa NHSO₂R^{3b}, en el que R^{3b} representa cada vez que aparece ciclopropilo, NH(CH₃), N(CH₃)₂, o N(CH₃)OCH₃.

22. El compuesto o sal según la Reivindicación 21 en el que R³ representa NHCOR^{3a} en el que R^{3a} representa isopropilo.

23. Un compuesto o sal según una cualquiera de las Reivindicaciones 17-22 en el que R⁴ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, bromo, cloro, flúor, nitro, metilo, metoxi, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, NH(C₂H₅), N(CH₃)₂, NHSO₂CH₃, o COOCH₃ y un segundo sustituyente seleccionado del grupo constituido por bromo, cloro, flúor, o metilo.

24. El compuesto o sal según la Reivindicación 23 en el que R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por ciano, bromo, cloro, flúor, metilo, o metoxi.

25. Un compuesto según la Reivindicación 1 de fórmula



Fórmula 1(c)

en la que,

R^1 representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , o $OCHF_2$;

R^{3a} representa alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, NH-alquilamina (C_1-C_4), N,N-dialquilamina (C_1-C_6), o $N(CH_3)OCH_3$; y

R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), NH-alquilamina (C_1-C_4), N,N-dialquilamina (C_1-C_6), $NHSO_2CH_3$, o $COOCH_3$;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

26. El compuesto o sal según la Reivindicación 25 en el que R^1 representa un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo constituido por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo constituido por amino, metilo, o flúor, y un segundo sustituyente que es metilo.

27. Un compuesto o sal según una cualquiera de las Reivindicaciones 25-26 en el que R^{3a} representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, o ciclobutilo.

28. Un compuesto o sal según una cualquiera de las Reivindicaciones 25-27 en el que R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), NH-alquilamina (C_1-C_4), N,N-dialquilamina (C_1-C_6), $NHSO_2CH_3$, o $COOCH_3$.

29. El compuesto o sal según la Reivindicación 28 en el que R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por ciano, halo, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4).

30. El compuesto o sal según la Reivindicación 29 en el que R^4 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por ciano, flúor, metilo, o metoxi.

31. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por (S)-N-(6-Ciano-9-(3-fluorobencil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida; [6-ciano-9-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico; [6-(1-metoxiimino-metil)-9-piridin-2-ilmetil-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido (R)-ciclopropanocarboxílico, o ([6-(1-metoxiimino-metil)-9-(6-fluoropiridin-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il]-amida del ácido (R)-ciclopropanocarboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

32. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto o sal según una cualquiera de las Reivindicaciones 1-31 en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

ES 2 339 480 T3

33. Un compuesto o sal según la Reivindicación 1 para su uso en terapia.

5 34. Un compuesto o sal según una cualquiera de las Reivindicaciones 1-31 para su uso en el tratamiento de la reducción de masa o la fuerza muscular, la debilidad, el hipogonadismo, la osteoporosis, la osteopenia, la reducción de masa o densidad ósea (como se presenta independientemente o como resultado de una terapia de privación de andrógenos), las fracturas óseas, la sarcopenia, el deterioro funcional relacionado con la edad (DFRE), la reducción de la libido, la disfunción sexual masculina o femenina, la disfunción eréctil, la depresión, el cáncer de próstata, la disminución de la capacidad cognitiva o la letargia.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 339 480 T3

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Eli Lilly and company

5 <120> Derivados de tetrahydrocarbazol útiles como moduladores del receptor andrógenos

<130> X-16663

10 <160> 3

<170> PatentIn version 3.3

15 <210> 1

<211> 15

<212> ADN

<213> Artificial

20

<220>

<223> Construcción sintética

25 <400> 1

ggttcttgga gtact

15

30 <210> 2

<211> 15

<212> ADN

<213> Artificial

35

<220>

<223> Construcción sintética

40

<400> 2

tgtacaggat gttct

15

45 <210> 3

<211> 15

<212> ADN

<213> Artificial

50

<220>

<223> Construcción sintética

55

<400> 3

tgtacaggat gttct

15

60

65