



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 265 453**

51 Int. Cl.:

C07D 209/56 (2006.01)

C07D 235/04 (2006.01)

C07D 249/18 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 5/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01995915 .4**

86 Fecha de presentación : **21.11.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1339683**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2003**

54 Título: **Moduladores de receptores de estrógenos.**

30 Prioridad: **27.11.2000 US 253114 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2007

73 Titular/es: **Merck & Co., Inc.**
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065-0907, US

72 Inventor/es: **Wilkening, Robert, R.;**
Parker, Dann Leroy, Jr.;
Wildonger, Kenneth, J.;
Meng, Dongfang y
Ratcliffe, Ronald, W.

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 265 453 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores de receptores de estrógenos.

5 Antecedentes de la invención

Los estrógenos de origen natural y sintéticos tienen amplia utilidad terapéutica, incluyendo: alivio de los síntomas de la menopausia, tratamiento de acné, tratamiento de dismenorrea y hemorragia uterina disfuncional, tratamiento de osteoporosis, tratamiento de hirsutismo, tratamiento de cáncer de próstata, tratamientos de sofocos y prevención de enfermedad cardiovascular. Debido a que el estrógeno es de alto valor terapéutico, tiene gran interés el descubrimiento de compuestos que imitan la conducta tipo estrógeno en los tejidos sensibles a estrógenos.

Por ejemplo, los compuestos similares a estrógenos serían beneficiosos en el tratamiento y prevención de pérdida ósea. La pérdida ósea se produce en un amplio intervalo de sujetos, incluyendo mujeres que son posmenopáusicas o han tenido una histerectomía, pacientes que han estado o están actualmente siendo tratadas con corticosteroides, y pacientes que tienen disgénesis gonadal. Las principales enfermedades óseas actuales de interés público son osteoporosis, hipercalcemia maligna, osteopenia debida a metástasis ósea, enfermedad periodontal, hiperparatiroidismo, erosiones periarticulares en artritis reumatoide, enfermedad de Paget, osteopenia inducida por inmovilización, y osteoporosis inducida por glucocorticoides. Todas estas afecciones se caracterizan por pérdida ósea, que se producen por desequilibrio entre resorción ósea, es decir descomposición, y formación ósea, que continúa a lo largo de toda la vida a una velocidad de aproximadamente 14% por año de promedio. Sin embargo, la velocidad de recambio óseo difiere de un sitio a otro; por ejemplo, es mayor en el hueso trabecular de las vértebras y en el hueso alveolar en las mandíbulas que en las cortezas de los huesos largos. El potencial de la pérdida ósea está directamente relacionada con el recambio y puede sumar hasta sobre 5% al año en las vértebras inmediatamente después de la menopausia, una afección que conduce a un aumento en el riesgo de fractura.

En los Estados Unidos, existen actualmente aproximadamente 20 millones de personas con fracturas detectables de las vértebras debido a osteoporosis. Además, existen aproximadamente 250.000 fracturas de cadera por año atribuidas a osteoporosis. Esta situación clínica está asociada a un 12% de tasa de mortalidad dentro de los dos primeros años, mientras que el 30% de los pacientes requieren asistencia de cuidado en casa después de la fractura.

La osteoporosis afecta a aproximadamente a 20 a 25 millones de mujeres posmenopáusicas en los Estados Unidos solo. Se ha teorizado que la rápida pérdida de masa ósea en estas mujeres es debido al cese de producción de estrógenos de los ovarios. Ya que los estudios han mostrado que los estrógenos ralentizan la reducción de masa ósea debido a la osteoporosis, la terapia de reemplazo de estrógenos es un tratamiento reconocido para la osteoporosis posmenopáusica.

Además de la masa ósea, el estrógeno parece que tiene un efecto sobre la biosíntesis de colesterol y salud cardiovascular. Estadísticamente, la tasa de aparición de enfermedad cardiovascular es aproximadamente igual en mujeres posmenopáusicas y hombres; las mujeres premenopáusicas tienen una mucha menor incidencia de enfermedad cardiovascular que el hombre. Debido a que las mujeres posmenopáusicas son deficientes en estrógenos, se cree que el estrógeno juega un papel beneficioso en la prevención de enfermedad cardiovascular. El mecanismo no se entiende bien, pero la evidencia indica que el estrógeno puede regular hacia arriba los receptores de colesterol de lípidos de baja densidad (LDL) en el hígado para eliminar el exceso de colesterol.

Las mujeres posmenopáusicas a las que se les proporciona terapia de reemplazo de estrógenos experimentan un regreso de los niveles de lípidos a las concentraciones comparables con los niveles asociados al estado premenopáusico. De este modo, la terapia de reemplazo de estrógenos puede ser un tratamiento eficaz para tal enfermedad. Sin embargo, los efectos secundarios asociados al uso de estrógenos a largo plazo limitan el uso de esta alternativa.

También, los ligandos de los receptores de estrógenos de la presente invención pueden tener utilidad como un antidepresivo, especialmente cuando la depresión se produce por una deficiencia de estrógenos.

En modelos, el estrógeno se ha mostrado que tiene efectos beneficiosos sobre el funcionamiento cognitivo, tal como el alivio de ansiedad y depresión y tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Alzheimer. El estrógeno afecta al sistema nervioso central incrementando el funcionamiento colinérgico, la expresión de neurotrofina y la expresión del receptor de neurotrofina. El estrógeno también incrementa la transmisión sináptica glutamérgica, altera el procesamiento de la proteína precursora amiloide y proporciona neuroprotección. De este modo, los moduladores de los receptores de estrógenos de la presente invención podrían ser beneficiosos para mejorar el funcionamiento cognitivo.

Específicamente, los agonistas selectivos del receptor beta de estrógenos (ER β) serían útiles en el tratamiento de ansiedad y/o enfermedad depresiva, o bien como un agente único o en combinación con otros agentes. Los estudios clínicos han demostrado la eficacia del estrógeno natural, estradiol 17 β para el tratamiento de diversas formas de enfermedad depresiva. Véase Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, Rubinow DR. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* **183**: 414-20, 2000; y Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. **58**: 537-8, 2001; que se incorporan en esta memoria descriptiva por referencia. Bethea y col., (Lu NZ, Shlaes TA, Gundlach C,

Dziennis SE, Lyle RE, Bethea CL. Ovarian steroid action on tryptophan hydroxylase protein and serotonin compared to localization of ovarian steroid receptors in midbrain of guinea pigs. *Endocrine* 11: 257-67, 1999, que se incorpora en esta memoria descriptiva por referencia) han sugerido que la actividad antidepresiva de estrógeno puede estar mediada mediante la regulación de la síntesis de serotonina en las células que contienen serotonina las células concentradas en el núcleo del rafe dorsal.

Algunos en el campo creen que las respuestas fisiológicas al estrógeno están generalmente mediadas mediante una serie de episodios bioquímicos iniciados por una interacción selectiva, de alta afinidad entre estrógeno y receptor de estrógeno. Existen dos receptores de estrógenos $ER\alpha$ y $ER\beta$, existe una colocalización de $ER\beta$ (y no de $ER\alpha$) en las células que contienen serotonina del núcleo del rafe de roedores. Usando los compuestos selectivos de $ER\beta$, el estrógeno incrementa la transcripción del gen de la triptófano hidroxilasa (TPH, la enzima clave en la síntesis de serotonina) mediante un episodio mediado por $ER\beta$. Los agonistas selectivos de $ER\beta$ se pueden ensayar en un modelo de roedor de depresión mediante procedimientos familiares a los expertos en la técnica, por ejemplo en un ensayo de natación forzada. Del mismo modo, los agonistas selectivos de $ER\beta$ potenciales se pueden ensayar en un modelo de roedor de ansiedad mediante procedimientos familiares para los expertos en la técnica, por ejemplo, un ensayo de vocalización de cachorros de cobayas y el ensayo de intruso residente.

Otros estados patológicos que afectan a las mujeres posmenopáusicas incluyen cáncer de mama y cáncer uterino dependiente de estrógenos. Los compuestos antiestrógenos tales como tamoxifen, se han usado comúnmente como quimioterapia para tratar pacientes de cáncer de mama. El Tamoxifen, un antagonista y agonista dual de receptores de estrógenos, es beneficioso en el tratamiento de cáncer de mama dependiente de estrógeno. Sin embargo, el tratamiento con tamoxifen es menos ideal debido a que el comportamiento del agonista de tamoxifen potencia sus efectos secundarios estrogénicos no deseados. Por ejemplo, el tamoxifen y otros compuestos que agonizan los receptores de estrógenos tienden a incrementar la producción de células cancerosas en el útero. Una terapia mejor para tales cánceres sería un compuesto antiestrógeno que tiene propiedades agonistas insignificantes o no existentes.

Aunque el estrógeno puede ser beneficioso para tratar patologías tales como pérdida ósea, niveles de lípidos aumentados, y cáncer, la terapia a largo plazo se ha implicado en una diversidad de trastornos, incluyendo un incremento en el riesgo de cánceres uterino y endometrial. Éstos y otros efectos secundarios de terapia de reemplazo de estrógenos no son aceptables para muchas mujeres, limitando de esta manera su uso.

Los regímenes alternativos, tales como una dosis combinada de progestógeno y estrógeno, se han sugerido en un intento de reducir el riesgo de cáncer. Sin embargo, tales regímenes hacen que el paciente experimente la hemorragia por privación, que es inaceptable para muchas mujeres mayores. Además, la combinación de estrógeno con progestógeno reduce el efecto de reducción de colesterol beneficioso de terapia de estrógeno. Además, los efectos a largo plazo del tratamiento de progestógeno son desconocidos.

Además de las mujeres posmenopáusicas, los hombres que sufren de cáncer de próstata también pueden beneficiarse de los compuestos antiestrógenos. El cáncer de próstata es a menudo sensible a compuestos endocrinos; la estimulación de andrógeno fomenta el crecimiento tumoral, mientras que la supresión de andrógeno retarda el crecimiento tumoral. La administración de estrógenos es útil en el tratamiento y control de cáncer de próstata debido a que la administración de estrógenos reduce el nivel de gonadotropina y, por consiguiente, los niveles de andrógeno.

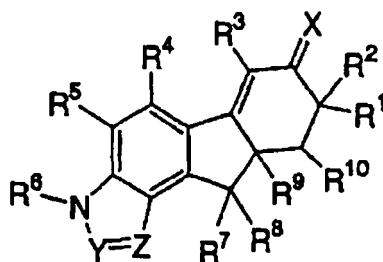
El receptor de estrógeno se ha encontrado que tiene dos formas: $ER\alpha$ y $ER\beta$. Los ligandos se unen de manera diferente a estas dos formas, y cada forma tiene una especificidad diferente de tejido para la unión de ligandos. De este modo, es posible tener compuestos que serán selectivos para $ER\alpha$ o $ER\beta$, y por lo tanto confieren un grado de especificidad de tejido a un ligando particular.

Lo que se necesita en la técnica son compuestos que pueden producir las mismas respuestas positivas que la terapia de reemplazo de estrógeno sin los efectos secundarios negativos. También son necesarios compuestos similares a estrógeno que ejerzan efectos selectivos en diferentes tejidos del cuerpo.

Los compuestos de la presente invención son ligandos para los receptores de estrógenos y como tales pueden ser útiles para el tratamiento prevención de una diversidad de afecciones relacionadas con el funcionamiento de estrógenos que incluye: pérdida ósea, fracturas de hueso, osteoporosis, degeneración de cartílagos, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, sofocos, incremento de los niveles de colesterol LDL, enfermedad cardiovascular, alteración del funcionamiento cognitivo, trastornos degenerativos cerebrales, reestenosis, ginecomastia, proliferación de células de músculo liso vascular, obesidad, incontinencia, depresión que se produce por una deficiencia de estrógeno, y cáncer, en particular de mama, útero y próstata.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula química:



en la que X se selecciona entre el grupo constituido por: O, N-OR^a, N-NR^aR^b y alquilideno C₁₋₆, estando dicho grupo alquilideno no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre hidroxilo, amino, O(alquilo C₁₋₄), NH (alquilo C₁₋₄), o N(alquilo C₁₋₄)₂;

Y se selecciona entre el grupo constituido por N y CR^e;

Z se selecciona entre el grupo constituido por N y CR^f;

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆, estando dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo o bien no sustituidos o sustituidos con un grupo seleccionado entre OR^c, SR^c, NR^bR^c, C(=O)R^c, C(=O)CH₂OH, bromo, 1-3 cloro, 1-5 fluoro, o fenilo, pudiendo estar dicho grupo fenilo o bien no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₄, OH y O(alquilo C₁₋₄);

R² se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, yodo, O(C=O)R^c, C(=O)R^c, CO₂R^c, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆, estando dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo o bien no sustituidos o sustituidos con un grupo seleccionado entre OR^c, SR^c, NR^bR^c, C(=O)R^c, C(=O)CH₂OH, o fenilo, pudiendo estar dicho grupo fenilo o bien no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₄, OH y O(alquilo C₁₋₄);

o R¹ y R², cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo;

o R¹ y R², cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₇ o anillo heterocicloalquilo 3-7, estando dicho anillo o bien no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₄, OH y O(alquilo C₁₋₄) y oxo;

o R¹ y R², cuando se toman juntos, forman un grupo alquilideno C₁₋₆, estando dicho grupo alquilideno o bien no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo constituido por hidroxilo, O(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, y fenilo, pudiendo estar dicho grupo fenilo o bien no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₄, OH, O(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alquilo C₁₋₄)₂, halo, CN, NO₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), C(O)H, y C(O)(alquilo C₁₋₄);

R³ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, NR^aR^c, OR^a, S(O)R^a, SO₂R^a, SR^a, C(=O)R^a, CO₂R^c, CONR^aR^c, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo, estando dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo o bien no sustituidos o sustituidos independientemente con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados entre fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, OR^a, NR^aR^c, O(C=O)R^a, O(C=O)NR^aR^c, NR^a(C=O)R^c, NR^a(C=O)OR^c, C(=O)R^a, CO₂R^a, CONR^aR^c, CSNR^aR^c, SR^a, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^aR^c, LR^d, y MLR^d;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, amino, metilo, CF₃, fluoro, cloro, y bromo;

R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, (C=O)R^a, (C=O)OR^a, y SO₂R^a;

R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, O(alquilo C₁₋₆), azido, amino, NH(alquilo C₁₋₄), y N(alquilo C₁₋₄)₂;

o R⁷ y R⁸, cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3-5 miembros;

o R⁷ y R⁸, cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo;

o R⁷ y R⁸, cuando se toman juntos, forman un grupo alquilideno C₁₋₆, estando dicho grupo alquilideno o bien no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre ciano, C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁₋₄), o C(=O)O alquilo C₁₋₄;

R⁹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo, pudiendo estar dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre bromo, yodo, OR^b, SR^b, C(=O)R^b, 1-3 cloro, o 1-5 fluoro;

o R⁹ y R¹, cuando se toman juntos con los tres átomos de carbono intermedios a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o cicloalquenilo de 5-6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente entre oxo, hidroxilo, fluoro, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilidenilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilalquilo, fenilo, o fenilalquilo, pudiendo estar dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilidenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, y fenilalquilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre cloro, bromo, yodo, OR^b, SR^b, alquilo C₁₋₃, C(=O)R^b, o 1-5 fluoro;

o R⁹ y R⁸, cuando se toman juntos con los dos átomos de carbono intermedios a los que están unidos, forman un anillo ciclopropilo que pueden estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilalquilo, fenilo, o fenilalquilo, pudiendo estar dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, y fenilalquilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre cloro, bromo, yodo, OR^b, SR^b, alquilo C₁₋₃, C(=O)R^b, o 1-5 fluoro;

R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ y alquenilo C₂₋₁₀;

R^a se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, y fenilo, pudiendo estar dicho grupo alquilo apropiadamente sustituido con un grupo seleccionado entre hidroxilo, amino, O(alquilo C₁₋₄), NH (alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, fenilo, o 1-5 fluoro, y

pudiendo estar dichos grupos fenilo o bien no sustituidos o sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₄, OH, O(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH (alquilo C₁₋₄), NH (alquilo C₁₋₄)₂, halo, CN, NO₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), C(O)H, y C(O)(alquilo C₁₋₄);

R^b se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, bencilo y fenilo

pudiendo estar dicho grupo fenilo no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₄, OH, O(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH (alquilo C₁₋₄), NH (alquilo C₁₋₄)₂, halo, CN, NO₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), C(O)H, y C(O)(alquilo C₁₋₄);

R^c se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ y fenilo, pudiendo estar dicho grupo fenilo no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₄, OH, O(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH (alquilo C₁₋₄), NH (alquilo C₁₋₄)₂, halo, CN, NO₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), C(O)H, y C(O)(alquilo C₁₋₄);

o R^a y R^c, bien en el mismo átomo o no, se pueden tomar juntos con cualesquiera átomos unidos e intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros;

R^d se selecciona entre el grupo constituido por NR^bR^c, OR^a, CO₂R^a, O(C=O)R^a, CN, NR^c(C=O)R^b, CONR^aR^c, SO₂NR^aR^c, y un anillo N-heterocicloalquilo de 4-7 miembros que puede estar opcionalmente interrumpido por O; S, NR^c o C=O;

R^e se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, CF₃, halo, O(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH (alquilo C₁₋₄), y N (alquilo C₁₋₄)₂;

R^f se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, CF₃, halo, O(alquilo C₁₋₄), NO₂, NH₂, NH (alquilo C₁₋₄), y N (alquilo C₁₋₄)₂;

L se selecciona entre el grupo constituido por CR^bR^c, alquilenilo C₂₋₆ y alquenilenilo C₂₋₆, pudiendo estar dichos grupos alquilenilo y alquenilenilo opcionalmente interrumpidos por O, S, o NR^c;

M se selecciona entre el grupo constituido por O, S, NR^c, C=O, O(C=O), (C=O)O, NR^c(C=O) o (C=O)NR^c;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a procedimientos para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

La presente invención también se refiere a procedimientos para provocar un efecto modulador de receptores de estrógeno en un mamífero en necesidad del mismo mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención.

La presente invención también se refiere a procedimientos para provocar un efecto antagonizante de receptores de estrógeno en un mamífero en necesidad del mismo mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención.

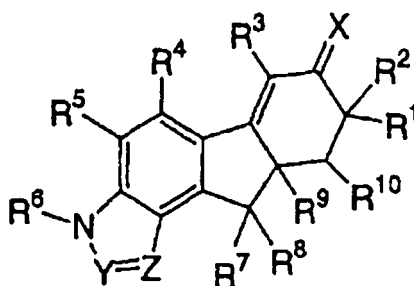
La presente invención también se refiere a procedimientos para provocar un efecto agonizante de receptores de estrógeno en un mamífero en necesidad del mismo mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención.

La presente invención también se refiere a procedimientos para tratar o prevenir trastornos relacionados con el funcionamiento de estrógenos, pérdida ósea, fracturas óseas, osteoporosis, degeneración de cartílagos, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, cáncer de mama, útero o próstata, sofocos, enfermedad cardiovascular, alteración de la función cognitiva, trastornos degenerativos cerebrales, reestenosis, ginecomastia, proliferación de células de músculo liso vascular, obesidad e incontinencia en un mamífero en necesidad del mismo mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención.

La presente invención también se refiere a procedimientos para reducir pérdida ósea, reducción de los niveles de colesterol LDL y provocación de un efecto vasodilatador, en un mamífero en necesidad del mismo mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos útiles como moduladores de los receptores de estrógeno. Los compuestos de la presente invención se describen mediante la siguiente fórmula química:



en la que X se selecciona entre el grupo constituido por: O, N-OR^a, N-NR^aR^b y alquilideno C₁₋₆, estando dicho grupo alquilideno no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre hidroxilo, amino, O(alquilo C₁₋₄), NH (alquilo C₁₋₄), o N(alquilo C₁₋₄)₂;

Y se selecciona entre el grupo constituido por N y CR^c;

Z se selecciona entre el grupo constituido por N y CR^f;

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y alquino C₂₋₆, pudiendo estar dichos grupos alquilo, alqueno y alquino o bien no sustituidos o sustituidos con un grupo seleccionado entre OR^c, SR^c, NR^bR^c, C(=O)R^c, C(=O)CH₂OH, bromo, 1-3 cloro, 1-5 fluoro, o fenilo, estando dicho grupo fenilo o bien no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₄, OH y O(alquilo C₁₋₄);

R² se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, yodo, O(C=O)R^c, C(=O)R^c, CO₂R^c, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y alquino C₂₋₆, estando dichos grupos alquilo, alqueno y alquino o bien no sustituidos o sustituidos con un grupo seleccionado entre OR^c, SR^c, NR^bR^c, C(=O)R^c, C(=O)CH₂OH, o fenilo, pudiendo estar dicho grupo fenilo o bien no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₄, OH y O(alquilo C₁₋₄);

o R¹ y R², cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo;

ES 2 265 453 T3

o R^1 y R^2 , cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-7} o anillo heterocicloalquilo 3-7, estando dicho anillo o bien no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-4} , OH y O(alquilo C_{1-4}) y oxo;

5 o R^1 y R^2 , cuando se toman juntos, forman un grupo alquilideno C_{1-6} , estando dicho grupo alquilideno o bien no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo constituido por hidroxilo, O(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})₂, y fenilo, pudiendo estar dicho grupo fenilo o bien no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C_{1-4} , OH, O(alquilo C_{1-4}), NH_2 , NH(alquilo C_{1-4}), NH(alquilo C_{1-4})₂, halo, CN, NO_2 , CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), C(O)H, y C(O)(alquilo C_{1-4});

10 R^3 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, NR^aR^c , OR^a , $(O)R^a$, SO_2R^a , SR^a , $C(=O)R^a$, CO_2R^c , $CONR^aR^c$, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo, estando dichos grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo y heteroarilo o bien no sustituidos o sustituidos independientemente con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados entre fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, OR^a , NR^aR^c , $O(C=O)R^a$, $O(C=O)NR^aR^c$, $NR^a(C=O)R^c$, $NR^a(C=O)OR^c$, $C(=O)R^a$, CO_2R^a , $CONR^aR^c$, $CSNR^aR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^aR^c$, LR^d , y MLR^d ;

15 R^4 y R^5 se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, amino, metilo, CF_3 , fluoro, cloro, y bromo;

R^6 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, $(C=O)R^a$, $(C=O)OR^a$, y SO_2R^a ;

25 R^7 y R^8 se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, O(alquilo C_{1-6}), azido, amino, NH(alquilo C_{1-4}), y N(alquilo C_{1-4})₂;

o R^7 y R^8 , cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3-5 miembros;

30 o R^7 y R^8 , cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo;

o R^7 y R^8 , cuando se toman juntos, forman un grupo alquilideno C_{1-6} , estando dicho grupo alquilideno o bien no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre ciano, $C(=O)H$, $C(=O)$ (alquilo C_{1-4}), o $C(=O)O$ alquilo C_{1-4} ;

35 R^9 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo, pudiendo estar dichos grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre bromo, yodo, OR^b , SR^b , $C(=O)R^b$, 1-3 cloro, o 1-5 fluoro;

40 o R^9 y R^1 , cuando se toman juntos con los tres átomos de carbono intermedios a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o cicloalqueno de 5-6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente entre oxo, hidroxilo, fluoro, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquilideno C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilalquilo, fenilo, o fenilalquilo, estando dichos grupos alquilo, alqueno, alquino, alquilideno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, y fenilalquilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre cloro, bromo, yodo, OR^b , SR^b , alquilo C_{1-3} , $C(=O)R^b$, o 1-5 fluoro;

45 o R^9 y R^8 , cuando se toman juntos con los dos átomos de carbono intermedios a los que están unidos, forman un anillo ciclopropilo que pueden estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilalquilo, fenilo, o fenilalquilo, estando dichos grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, y fenilalquilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre cloro, bromo, yodo, OR^b , SR^b , alquilo C_{1-3} , $C(=O)R^b$, o 1-5 fluoro;

50 R^{10} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} y alqueno C_{2-10} ;

55 R^a se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-10} , y fenilo, pudiendo estar dicho grupo opcionalmente alquilo sustituido con un grupo seleccionado entre hidroxilo, amino, O(alquilo C_{1-4}), NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})₂, fenilo, o 1-5 fluoro, y

60 pudiendo estar dichos grupos fenilo o bien no sustituidos o sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C_{1-4} , OH, O(alquilo C_{1-4}), NH_2 , NH(alquilo C_{1-4}), NH(alquilo C_{1-4})₂, halo, CN, NO_2 , CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), C(O)H, y C(O)(alquilo C_{1-4});

65 R^b se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-10} , bencilo y fenilo

pudiendo estar dicho grupo fenilo no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C_{1-4} , OH, O(alquilo C_{1-4}), NH_2 , NH(alquilo C_{1-4}), NH(alquilo C_{1-4})₂, halo, CN, NO_2 , CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), C(O)H, y C(O)(alquilo C_{1-4});

ES 2 265 453 T3

R^c se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ y fenilo, pudiendo estar dicho grupo fenilo no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₄, OH, O(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH (alquilo C₁₋₄), NH (alquilo C₁₋₄)₂, halo, CN, NO₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), C(O)H, y C(O)(alquilo C₁₋₄);

o R^a y R^c, bien en el mismo átomo o no, se pueden tomar juntos con cualesquiera átomos unidos e intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros;

R^d se selecciona entre el grupo constituido por NR^bR^c, OR^a, CO₂R^a, O(C=O)R^a, CN, NR^c(C=O)R^b, CONR^aR^c, SO₂NR^aR^c, y un anillo N-heterocicloalquilo de 4-7 miembros que puede estar opcionalmente interrumpido por O; S, NR^c o C=O;

R^e se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, CF₃, halo, O(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH (alquilo C₁₋₄), y N (alquilo C₁₋₄)₂;

R^f se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, CF₃, halo, O(alquilo C₁₋₄), NO₂, NH₂, NH (alquilo C₁₋₄), y N (alquilo C₁₋₄)₂;

L se selecciona entre el grupo constituido por CR^bR^c, alqueno C₂₋₆ y alqueno C₂₋₆, pudiendo estar dichos grupos alqueno y alqueno opcionalmente interrumpidos por O, S, o NR^c;

M se selecciona entre el grupo constituido por O, S, NR^c, C=O, O(C=O), (C=O)O, NR^c(C=O) o (C=O)NR^c;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una clase de la invención, X se selecciona entre O y N-OR^a. En una subclase de la invención, X se selecciona entre O, N-OH y N-OCH₃. En una subclase adicional de la invención, X es O.

En una clase de la invención, Y se selecciona entre N y CH.

En una clase de la invención, Z se selecciona entre N y CR^f. En una subclase de la invención, Z se selecciona entre N, CH, CF y CCl. En una subclase adicional de la invención, Z se selecciona entre N y CH.

En una clase de la invención, R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y alqueno C₂₋₆, estando dichos grupos alquilo, alqueno y alqueno o bien no sustituidos o sustituidos con un grupo seleccionado entre OR^c o C(=O)R^c. En una subclase de la invención R¹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃.

En una clase de la invención, R² se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, yodo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y alqueno C₂₋₆, estando dichos grupos alquilo, alqueno y alqueno o bien no sustituidos o sustituidos con un grupo seleccionado entre OR^c o C(=O)R^c. En una subclase adicional de la invención, R² se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, yodo y alquilo C₁₋₃.

En una clase de la invención, R³ se selecciona entre hidrógeno, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, arilo y heteroarilo, estando dichos grupos alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo y heteroarilo o bien no sustituidos o sustituidos independientemente con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados entre fluoro, cloro, bromo, ciano, OR^a, NR^aR^c, C(=O)R^a, CO₂R^a, CONR^aR^c, SR^a, NR^a(C=O)R^c, LR^d, y MLR^d. En una subclase de la invención, R³ se selecciona entre hidrógeno, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, y arilo, estando dichos grupos alquilo, alqueno, cicloalquilo y arilo o bien no sustituidos o sustituidos independientemente con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados entre fluoro, cloro, bromo, ciano, OR^a, NR^aR^c, LR^d, y MLR^d.

En una clase de la invención, R⁴ se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, metilo, fluoro y cloro. En una subclase de la invención, R⁴ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo y fluoro.

En una clase de la invención, R⁵ se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, fluoro, y cloro. En una subclase de la invención, R⁵ se selecciona entre hidrógeno y fluoro.

En una clase de la invención, R⁶ se selecciona entre hidrógeno, (C=O)R^a y C(=O)OR^a. En una subclase de la invención, R⁶ se selecciona entre hidrógeno y (C=O)OR^a.

En una clase de la invención, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno de ellos independientemente hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o R⁷ y R⁸, cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo. En una subclase de la invención, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

En una clase de la invención, R⁹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquilalquilo, pudiendo estar dichos grupos alquilo, alqueno, cicloalquilo y cicloalquilalquilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre cloro, OR^b, SR^b o 1-5 fluoro. En una subclase de la invención, R⁹ se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquilalquilo.

ES 2 265 453 T3

En una clase de la invención, R^9 y R^1 , cuando se toman juntos con los tres átomos de carbono intermedios a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 5-6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y cicloalquilalquilo C_{3-6} , pudiendo estar dichos grupos alquilo, alquenilo y cicloalquilalquilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre cloro, OR^b , SR^b , o 1-5 fluoro.

En una clase de la invención, R^{10} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-10} . En una subclase de la invención, R^{10} es hidrógeno.

Una realización de la invención es un procedimiento que provoca un efecto modulador de receptores de estrógeno en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

Una clase de la realización es el procedimiento en el que el efecto modulador de receptores de estrógenos es un efecto antagonizante.

Una subclase de la realización es el procedimiento en el que el receptor de estrógeno es un receptor $ER\alpha$.

Una segunda subclase de la realización es el procedimiento en el que el receptor de estrógeno es un receptor $ER\beta$.

Una tercera subclase de la realización es el procedimiento en el que el efecto modulador del receptor de estrógeno es un efecto mixto antagonizante de los receptores $ER\alpha$ y $ER\beta$.

Una segunda clase de la realización es el procedimiento en el que el efecto modulador del receptor de estrógeno es un efecto agonizante.

Una subclase de la realización es el procedimiento en el que el receptor de estrógeno es un receptor $ER\alpha$.

Una segunda subclase de la realización es el procedimiento en el que el receptor de estrógeno es un receptor $ER\beta$.

Una tercera subclase de la realización es el procedimiento en el que el efecto modulador del receptor de estrógeno es un efecto mixto agonizante de los receptores $ER\alpha$ y $ER\beta$.

Una tercera clase de la realización es el procedimiento en el que el efecto modulador del receptor $ER\alpha$ es un efecto agonizante y antagonizante.

Una cuarta clase de la realización es el procedimiento en el que el efecto modulador del receptor $ER\beta$ es un efecto agonizante y antagonizante.

Una quinta clase de la realización es el procedimiento en el que el efecto modulador del receptor de estrógeno es un efecto mixto agonizante y antagonizante de los receptores $ER\alpha$ y $ER\beta$.

Otra realización de la invención es un procedimiento de tratamiento o prevención de sofocos en un mamífero en necesidad del mismo mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

Otra realización de la invención es un procedimiento de tratamiento o prevención de ansiedad en un mamífero en necesidad del mismo mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

Otra realización de la invención es un procedimiento de tratamiento o prevención de depresión en un mamífero en necesidad del mismo mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

Otra realización de la invención es un procedimiento de tratamiento o prevención de ansiedad en un mamífero en necesidad del mismo mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista selectivo del receptor beta de estrógeno.

Otra realización de la invención es un procedimiento de tratamiento o prevención de depresión en un mamífero en necesidad del mismo mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista selectivo del receptor beta de estrógeno.

La ejemplificación de la invención es una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También la ejemplificación de la invención es una composición farmacéutica realizada mediante la combinación de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende la combinación de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También la ejemplificación de la invención es una composición farmacéutica que comprende un agonista selectivo del receptor beta de estrógeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También la ejemplificación de la invención es una composición farmacéutica realizada combinando un agonista selectivo del receptor beta de estrógeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende la combinación de un agonista selectivo del receptor beta de estrógeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una ejemplificación adicional de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de osteoporosis en un mamífero en necesidad del mismo. Todavía una ejemplificación adicional de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos de la invención descritos anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de: pérdida ósea, resorción ósea, fracturas óseas, degeneración de cartílagos, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de próstata, sofocos, enfermedad cardiovascular, alteración del funcionamiento cognitivo, trastorno degenerativo cerebral, depresión posmenopáusica, depresión posparto, pérdida de memoria verbal en mujeres ovariectomizadas, enfermedad de Alzheimer, ansiedad, reestenosis, proliferación de células de músculo liso vascular, incontinencia y/o trastornos relacionados con el funcionamiento de estrógenos.

La presente invención también se refiere a combinaciones de cualquiera de los compuestos o cualquiera de las composiciones descritas anteriormente con uno o más agentes útiles en la prevención o tratamiento de osteoporosis. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar de manera eficaz en combinación con cantidades eficaces de otros agentes tales como un bisfosfonato orgánico o un inhibidor de la catepsina K. Los ejemplos no limitantes de dichos bisfosfonatos orgánicos incluyen alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, risedronato, piridronato, pamidronato, tiludronato, zoledronato, las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los bisfosfonatos orgánicos preferidos incluyen alendronato y las sales y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos. El más preferido es alendronato monosódico trihidrato.

La dosificación precisa del bisfosfonato variará con el programa de dosificación, la potencia oral del bisfosfonato particular elegido, la edad, tamaño, sexo y afección del mamífero o ser humano, la naturaleza y gravedad del trastorno a tratar, y otros factores médicos y físicos relevante. De este modo, una cantidad precisa farmacéuticamente eficaz no se puede especificar de antemano y la puede determinar fácilmente el cuidador o clínico. Las cantidades apropiadas se pueden determinar mediante experimentación rutinaria a partir de modelos animales y estudios clínicos humanos. En general, se elige una cantidad apropiada de bisfosfonato para obtener un efecto inhibidor de la resorción ósea, es decir se administra una cantidad del bisfosfonato inhibidora de la resorción ósea. Para seres humanos, una dosis oral eficaz de bisfosfonato está típicamente entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 6000 µg/kg de peso corporal y preferiblemente aproximadamente 10 a aproximadamente 2000 µg/kg de peso corporal.

Para las composiciones orales humanas que comprenden alendronato, las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o los derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, una dosificación unitaria típicamente comprende entre aproximadamente 8,75 y aproximadamente 140 mg del compuesto de alendronato, sobre una base de peso activo de ácido alendrónico, es decir, en base del correspondiente ácido.

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a “sales farmacéuticamente aceptables” no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden, ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Cuando los compuestos de la presente invención contienen un grupo básico, las sales comprendidas dentro del término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales no tóxicas que generalmente se preparan haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales representativas incluyen las siguientes: acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, asilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, emsilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina amonio, oleato, oxalato, pamoato (embonado), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalaturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclarato, tosilato, trietiyoduro y valerato. Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o de potasio; sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y las sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros quirales y se producen como racematos, mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas, y como diastereómeros individuales, o enantiómeros estando todas las formas isoméricas incluidas dentro de la presente invención. Por lo tanto, cuando un compuesto es quiral, los enantiómeros separados, sustancialmente libres del otro; están incluidos dentro del alcance de la invención; además se incluyen todas las mezclas de los dos enantiómeros. También incluidos dentro del alcance de la invención están polimorfos, hidratos y solvatos de los compuestos de la invención.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de la invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de esta invención que se pueden convertir fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. De este modo, en los procedimientos de tratamiento de la presente invención, el término “administrar” abarcará el tratamiento de diversas afecciones descritas con el compuesto descrito específicamente

o con un compuesto que puede no estar específicamente descrito, pero que se convierte en el compuesto específico *in vivo* después de la administración al paciente. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, que se incorpora en esta memoria descriptiva por referencia en su totalidad. Los metabolitos de estos compuestos incluyen especies activas producidas tras la introducción de compuestos de esta invención en el medio biológico.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” significará que la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se está buscando por un investigador o clínico.

El término “resorción ósea”, como se usa en esta memoria descriptiva, se refiere al procedimiento mediante el que los osteocalstos degradan el hueso.

El término “alquilo” significará un grupo univalente sustituyente derivado por la retirada conceptual de un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo saturado acíclico de cadena lineal o ramificada (es decir, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, etc).

El término “alqueno” significará un grupo univalente sustituyente derivado por la retirada conceptual de un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo saturado acíclico de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace (es decir, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, etc).

El término “alquino” significará un grupo univalente sustituyente derivado por la retirada conceptual de un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo saturado acíclico de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace (es decir, $-\text{CH}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2(\text{CH}_3)_2$, etc).

El término “alquileo” significará un grupo bivalente sustituyente derivado de un hidrocarburo saturado acíclico de cadena lineal o ramificada por la retirada de dos átomos de hidrógeno de diferentes átomos de carbono (es decir, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, etc).

El término “alquilideno” significará un grupo bivalente sustituyente derivado de un hidrocarburo saturado acíclico de cadena lineal o ramificada por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono (es decir, $=\text{CH}_2$, $=\text{CH}_2\text{CH}_3$, $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, etc).

El término “alqueniлено” significará un grupo bivalente sustituyente derivado de un hidrocarburo no saturado acíclico de cadena lineal o ramificada por la retirada de dos átomos de hidrógeno de diferentes átomos de carbono (es decir, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-$, etc).

El término “cicloalquilo” significará un grupo univalente sustituyente derivado por la retirada conceptual de un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo monocíclico saturado (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo).

El término “cicloalqueno” significará un grupo univalente sustituyente derivado por la retirada conceptual de un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo monocíclico no saturado que contiene un doble enlace (es decir, ciclopentenilo o ciclohexenilo).

El término “heterocicloalquilo” significará un grupo univalente sustituyente derivado por la retirada conceptual de un átomo de hidrógeno de un heterocicloalcano en el que dicho heterocicloalcano se deriva del correspondiente hidrocarburo monocíclico saturado reemplazando uno o dos átomos de carbono con átomos seleccionados entre N, O o S. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, oxiraniло, azetidiniло, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo. Los sustituyentes de heterocicloalquilo pueden estar unidos a un átomo de carbono. Si el sustituyente es un sustituyente heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, puede estar unido al átomo de nitrógeno.

El término “arilo” como se usa en esta memoria descriptiva se refiere a un grupo univalente sustituyente derivado por la retirada conceptual de un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo monocíclico o bicíclico aromático. Los ejemplos de grupos arilo son fenilo, indenilo, y naftilo.

El término “heteroarilo” como se usa en esta memoria descriptiva se refiere a un grupo univalente sustituyente derivado por la retirada conceptual de un átomo de hidrógeno de un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico que contiene 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, o S. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzimidazolilo, indolilo, y purinilo. Los sustituyentes de heteroarilo pueden estar unidos en un átomo de carbono o a través del heteroátomo.

En los compuestos de la presente invención, los grupos alquilo, alqueno, alquino, alquilideno, alqueniлено, cicloalquilo, cicloalqueniлено, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se pueden además sustituir reemplazando uno o más átomos de hidrógeno con grupos no hidrógeno alternativos. Éstos incluyen, pero no se limitan a, halo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, ciano y carbamilo.

ES 2 265 453 T3

Siempre que el término “alquilo” o “arilo” o cualquiera de sus raíces prefijo aparecen en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, aril alquilo C₁₋₈) se interpretará como incluyendo aquellas limitaciones proporcionadas anteriormente para “alquilo” y “arilo”. Los números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C₁₋₁₀) se referirán independientemente al números de átomos de carbono en un resto alquilo o cíclico o a la porción alquilo de un sustituyente mayor en el que alquilo aparece como su raíz prefijo.

Los términos “arilalquilo” y “alquilarilo” incluyen una parte alquilo en la que alquilo es como se ha definido anteriormente e incluye una parte arilo en la que arilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fluorobencilo, clorobencilo, feniletilo, fenilpropilo, fluorofeniletilo, y clorofeniletilo. Los ejemplos de alquilarilo, incluyen, pero no se limitan a, toluilo, etilfenilo, y propilfenilo.

El término “heteroarilalquilo”, como se usa en esta memoria descriptiva, se referirá a un sistema que incluye una parte heteroarilo, en la que heteroarilo es como se ha definido anteriormente, y contiene una parte alquilo. Los ejemplos de heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a, tienilmetilo, tieniletilo, tienilpropilo, piridilmetilo, piridiletilo e imidazolilmetilo.

El término “cicloalquilalquilo”, como se usa en esta memoria descriptiva, se referirá a un sistema que incluye una parte de anillo cíclico saturado completamente de 3 a 8 miembros y también incluye una parte alquilo, en la que cicloalquilo y alquilo son como se han definido anteriormente.

En los compuestos de la presente invención, R¹ y R² se pueden tomar juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de 3-6 miembros.

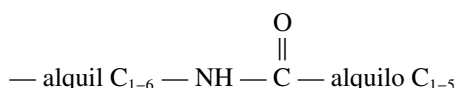
En los compuestos de la presente invención, R^a y R^b se pueden tomar juntos con cualquiera de los átomos a los que pueden estar unidos o están entre ellos para formar un sistema de anillo de 4-6 miembros.

El término “halo” incluirá yodo, bromo, cloro y fluoro.

El término “oxi” significa un átomo de oxígeno (O). El término “tio” significa un átomo de azufre (S). El término “oxo” significa =O. El término “oximino” significa el grupo =N-O.

El término “sustituido” se considerará que incluye múltiples grados de sustitución por un sustituyente mencionado. Cuando múltiples restos sustituyentes se describen o reivindican, el compuesto sustituido se puede sustituir independientemente por uno o más de los restos sustituyentes descritos o reivindicados, individualmente o de manera plural. Independientemente sustituido, significa que los (dos o más) sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la nomenclatura convencional usada a lo largo de esta descripción, la parte terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un sustituyente alquil C₁₋₅ carbonilamino alquilo C₁₋₆ es equivalente a



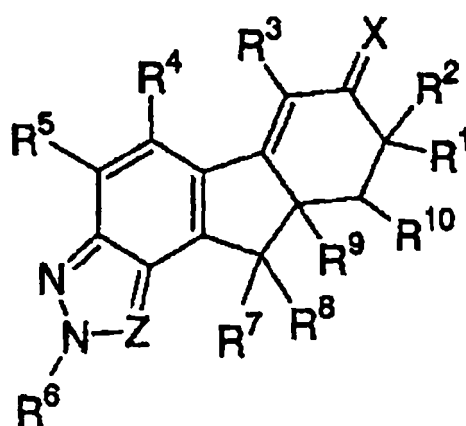
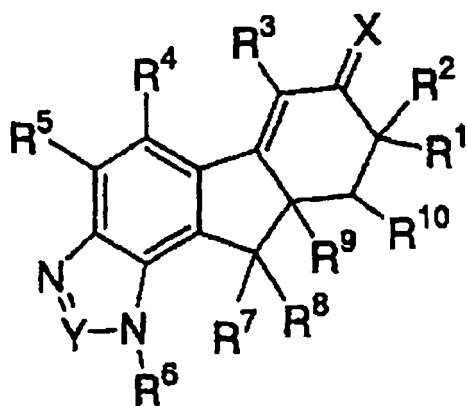
En los compuestos de elección de la presente invención, los expertos en la técnica reconocerán que los diversos sustituyentes, es decir R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, LR^d, y MLYR^d se han de elegir en conformidad con los principios bien conocidos de la conectividad de estructura química.

Los compuestos representativos de la presente invención típicamente muestran afinidad submicromolar para los receptores de estrógeno alfa y/o beta. Los compuestos de esta invención son por lo tanto útiles en el tratamiento de mamíferos que padecen estos trastornos con relación al funcionamiento de estrógenos. Las cantidades farmacológicamente eficaces del compuesto, incluyendo las sales farmacéuticamente eficaces del mismo, se administran al mamífero, para tratar trastornos relacionados con el funcionamiento de estrógenos, tales como pérdida ósea, sofocos y enfermedad cardiovascular.

Los compuestos de la presente invención están disponibles en forma racémica o como enantiómeros individuales. Por conveniencia, algunas estructuras se representan de manera gráfica como un enantiómero individual pero, salvo que se indique otra cosa, significan que incluyen formas tanto racémicas como enantiómeras.

En general es preferible administrar los compuestos de la presente invención en forma de formulaciones enantioméricamente puras ya que la mayoría o toda la bioactividad deseada reside en un solo enantiómero. Las mezclas racémicas se pueden separar en sus enantiómeros individuales mediante cualquiera de un número de procedimientos convencionales. Estos incluyen cromatografía quiral, derivatización con un auxiliar quiral seguido de la separación por cromatografía o cristalización, y cristalización fraccionada de las sales diastereoméricas.

Cuando el anillo condensado de cinco miembros contiene dos o tres átomos de nitrógeno, son posibles isómeros tautómeros (R^6 es hidrógeno) y posicionales (R^6 es un grupo no hidrógeno). Estas formas isómeras, como se muestra más adelante, se contemplan que caen dentro del alcance de la presente invención.



Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros agentes útiles para tratar afecciones mediadas por estrógenos. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar de manera separada en momentos diferentes durante el curso de la terapia o de manera simultánea en formas de combinación divididas o individualmente. La presente invención se ha de entender por lo tanto como abarcando todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término “administrar” se ha de interpretar de acuerdo con lo anterior. Se entenderá que el alcance de las combinaciones de los compuestos de esta invención con otros agentes útiles para tratar afecciones mediadas por estrógenos incluye en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para tratar trastornos relacionados con el funcionamiento de estrógeno.

Como se usa en esta memoria descriptiva, el término “composición” pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se produce, directa o indirectamente, por combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas de dosificación oral tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Del mismo modo, también se pueden administrar en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, tópica (por ejemplo oculares gotas de ojos) subcutánea, intramuscular o transdérmica (por ejemplo, parche), todas las formas de uso bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica.

El régimen de dosificación que utiliza los compuestos de la presente invención se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores que incluye tipo, especie, edad, peso, sexo y afección médica del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleado. Un médico, veterinario o clínico ordinariamente experto puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

Las dosificaciones orales de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, variarán entre aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) y aproximadamente 100 mg/kg/día, preferiblemente 0,01 y 10 mg/kg/día, y lo más preferiblemente 0,1 a 5,0 mg/kg/día. Para la administración oral, las composiciones preferiblemente se proporcionan en la forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Un medicamento típicamente contiene entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, preferiblemente, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg de ingrediente activo. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión de velocidad constante. De manera ventajosa, los compuestos de la presente invención se puede administrar en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos preferidos de la presente invención se puede administrar en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante vías transdérmicas, usando las formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para administrar en la forma de un sistema de distribución transdérmico, la administración de dosificación, de hecho, será continua mejor que intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

En los procedimientos de la presente invención, los compuestos en esta memoria descriptiva descritos en detalle puede formar el ingrediente activo, y se administran típicamente en mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (colectivamente denominados en esta memoria descriptiva materiales “vehículos”) seleccio-

nados adecuadamente con respecto a la forma propuesta de administración, en concreto, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente del fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, inerte tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes fármacos orales se pueden combinar con cualquier vehículo oral no tóxico, inerte farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desea o son necesarios, agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes adecuados y agentes colorantes se pueden incorporar también en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto, o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en esta forma de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro sódico, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares.

Los compuestos de la presente invención también se puede administrar en la forma de sistemas de distribución de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también se puede distribuir mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que las moléculas de compuesto están acoplados. Además, los compuestos de la presente invención también pueden estar acoplados con polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, o polietilénóxido-polilisina sustituidos con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se puede acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles en el logro de liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilón caprolactona, poli (ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

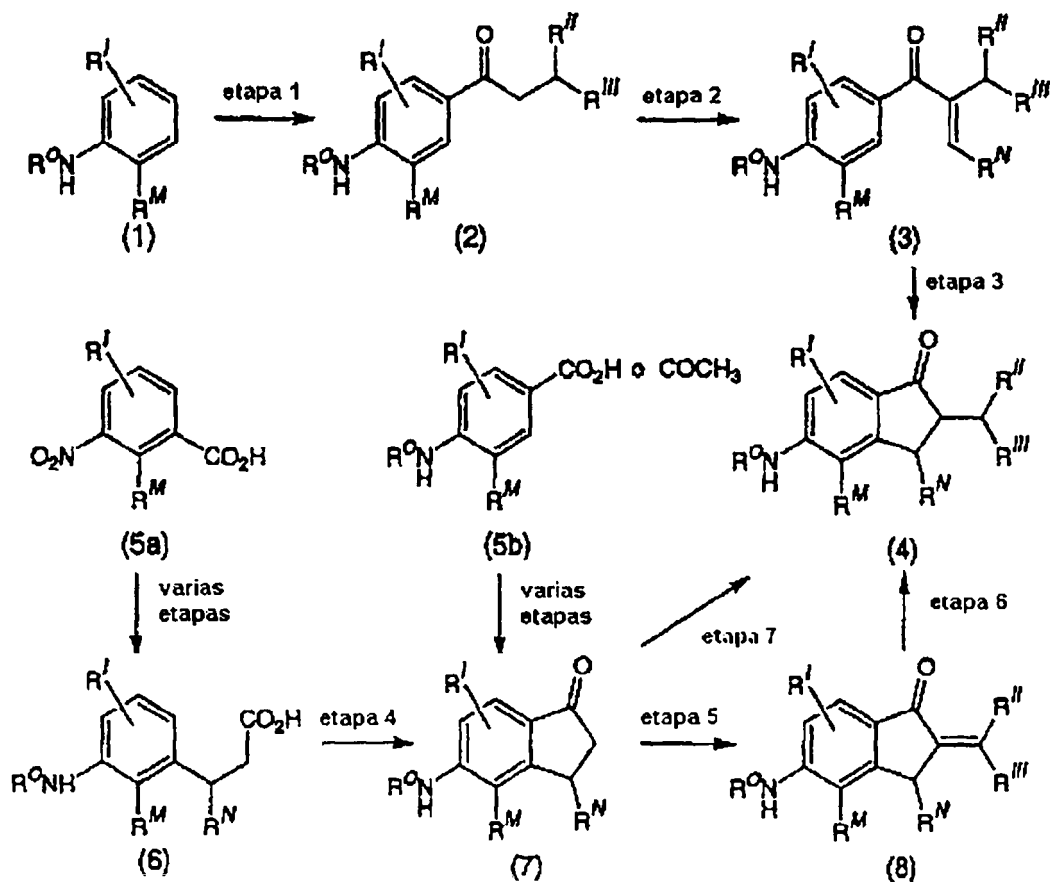
Los compuestos novedosos de la presente invención se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales apropiados, y se ejemplifican más adelante mediante los siguientes ejemplos específicos. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no se han de considerar, sin embargo, como que forman el único género que se considera en la invención. Los siguientes ejemplos además ilustran detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica fácilmente entenderán que variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos de los siguientes procedimientos preparativos se pueden usar para preparar estos compuestos. Salvo que se establezca otra cosa, todas las temperaturas son grados Celsius.

Los compuestos de la presente invención se preparan de acuerdo con los procedimientos generales indicados en los esquemas I-XIII. En estos esquemas, R^1 representa uno o dos de R^4 y R^5 , o precursores de los mismos; $CHR^{II}R^{III}$ y $CR^{III}=CR^{IIa}R^{IIb}$ representan valores de no hidrógeno de R^9 , o precursores de los mismos; R^{IV} representa R^3 o un precursor del mismo; R^{IVa} y R^{IVb} representan valores de no hidrógeno de R^3 , o precursores del mismo; R^{Va} , R^{Vb} y $CH(OH)R^{Vc}$ representan valores de no hidrógeno de R^1 y R^2 o precursores de los mismos; R^{IVa} , R^{IVb} , y R^{IVc} representan valores distintos de hidrógeno de R^7 y R^8 , o precursores de los mismos; R^{VII} representa OR^a y NR^aR^b ; R^{VIII} representa hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-5} ; R^O representa un grupo acilo tal como acetilo o similar; y R^P representa un grupo protector de N para un grupo indol, indazol, bencimidazol, o benzotriazol. Otros grupos R se definen en los esquemas en los que aparecen.

Las cuatro clases de compuestos tetracíclicos descritos en esta memoria descriptiva se preparan a partir de los intermedios 5-(acilmaina)-1-indanona, que son o bien compuestos conocidos o se preparan mediante los procedimientos indicados en los esquemas I y II. Un ejemplo de una indanona particularmente útil y conocida de este tipo es 5-(acetilamino)-1-indanona.

En la etapa 1 del esquema I, un (acilamino)benceno (1) reacciona con una combinación de haluro de ácido-ácido de Lewis produciendo la cetona (2). La condensación de (2) con un aldehído o sustituto de aldehído (etapa 2) proporciona la enona (3) que se cicla en presencia de ácido (etapa 3) proporcionando la indanona (4). Como alternativa, un ácido 3-nitrobenzoico de tipo (5a) se convierte en varias etapas en un ácido 3-[3-(acilamino)fenil]propiónico (6) que se somete a ciclación mediada por ácido de Lewis (etapa 4) en la indanona (7). En todavía otro planteamiento, un ácido 4-(acilamino)benzoico (5b) o su correspondiente metil cetona se convierte en la indanona (7) en una secuencia de etapas análogas a la preparación de (4) a partir de (2). Las indanonas (7) reaccionan con aldehídos o cetonas en condiciones básicas (etapa 5) produciendo las 2-alquiliden-1-indanonas (8). La reducción del doble enlace (etapa 6) produce las indanonas (4). Las etapas 5 y 6 del esquema I se combinan de manera conveniente proporcionando (4) directamente a partir de (7). Como alternativa, las indanonas 2-sustituidas (4) se obtienen haciendo reaccionar (7) con un agente alquilante adecuado en la presencia de una base (etapa 7).

Esquema I



en el que

R^M es H, Cl, Br, o CH_3

R^N es H o alquilo C_{1-6}

Los reactivos y condiciones de reacción representativos indicados en el esquema I como etapas 1-7 son como sigue:

- Etapa 1 $R^{II}R^{III}CHCH_2COCl$, $AlCl_3$, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$ a temperatura ambiente
- Etapa 2 R^NCHO , K_2CO_3 , MeOH, temperatura ambiente o
 $R^NCH(NMe_2)_2$, Ac_2O , $95^\circ C$
- Etapa 3 H_2SO_4 , $0^\circ C$ a $50^\circ C$
- Etapa 4 PPA, $80^\circ C$
- Etapa 5 $R^{II}C(O)R^{III}$, KOH o NaOMe, EtOH, $0^\circ C$ a temperatura ambiente o
 $LiN(iPr)_2$, THF, $-78^\circ C$ después $R^{II}C(O)R^{III}$, $-78^\circ C$ a temperatura ambiente
 cuando $R^{II}C(O)R^{III}$ es un aldehído
- $R^{II}C(O)R^{III}$, $LiN(iPr)_2$, HMPA, $-78^\circ C$ a temperatura ambiente
 cuando $R^{II}C(O)R^{III}$ es una cetona

Etapa 6 H_2 , Pd al 10%/C o $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20%/C, EtOH o EtOAc, temperatura ambiente

Las etapas 5 y 6 se pueden combinar

$\text{R}^{\text{II}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{III}}$, KOH, H_2 , Pd al 10%/C, EtOH, temperatura ambiente o

$\text{R}^{\text{II}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{III}}$, NaOMe, H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20%/C, MeOH o EtOH, 0 a 70°C

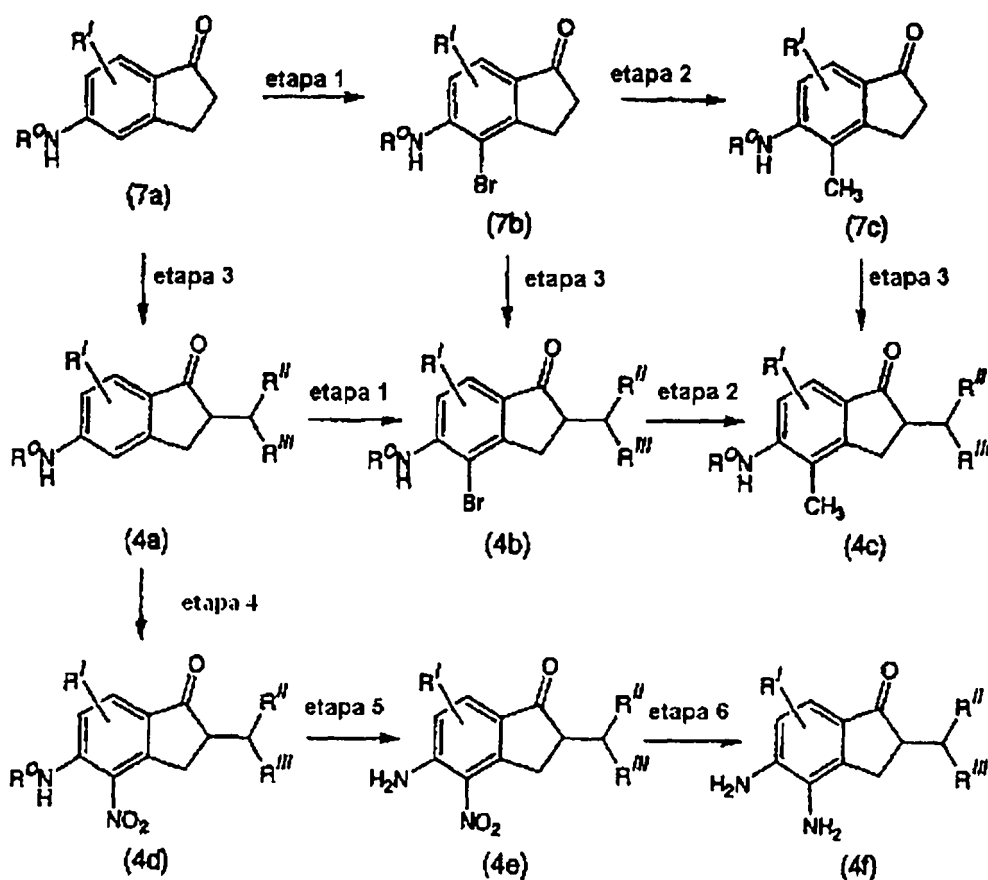
Etapa 7 $\text{R}^{\text{II}}\text{R}^{\text{III}}\text{CHX}$, NaH, DMF, 0°C a temperatura ambiente o

$\text{R}^{\text{II}}\text{R}^{\text{III}}\text{CHX}$, $\text{LiN}(\text{iPr})_2$, THF, -78°C a temperatura ambiente cuando X es Br, I, u OSO_2CF_3

El esquema II ilustra varios procedimientos para convertir 4-no sustituidas-5-(acilamino)-1-indanonas (4a) y (7a) en los derivados 4-sustituidos adecuados para la construcción posterior del anillo heteroaromático condensado. La etapa de bromación (etapa 1) de (4a) y (7a) proporciona los compuestos 4-bromo (4b) y (7b) que se pueden convertir (etapa 2) en los derivados 4-metilo (4c) y (7c) usando la metodología Stille.

La indanona (4a) también se somete a nitración (etapa 4) produciendo (4d). La hidrólisis del grupo acilo (etapa 5) seguido por la nitro reducción (etapa 6) produce la 4,5-diamino-1-indanona (4f). Los intermediarios 2-insustituídos (7b) y (7c) se convierten (etapa 3) en los compuestos 2-sustituídos correspondientes (4b) y (4c) usando la secuencia de aldol-reducción combinada descrita en el esquema I. Cuando los compuestos (4a) o (7a) poseen una posición 6 abierta, la bromación y nitración también se puede producir en ese sitio. Estos subproductos se separan convenientemente a partir de los productos deseados mediante cromatografía o cristalización.

Esquema II



ES 2 265 453 T3

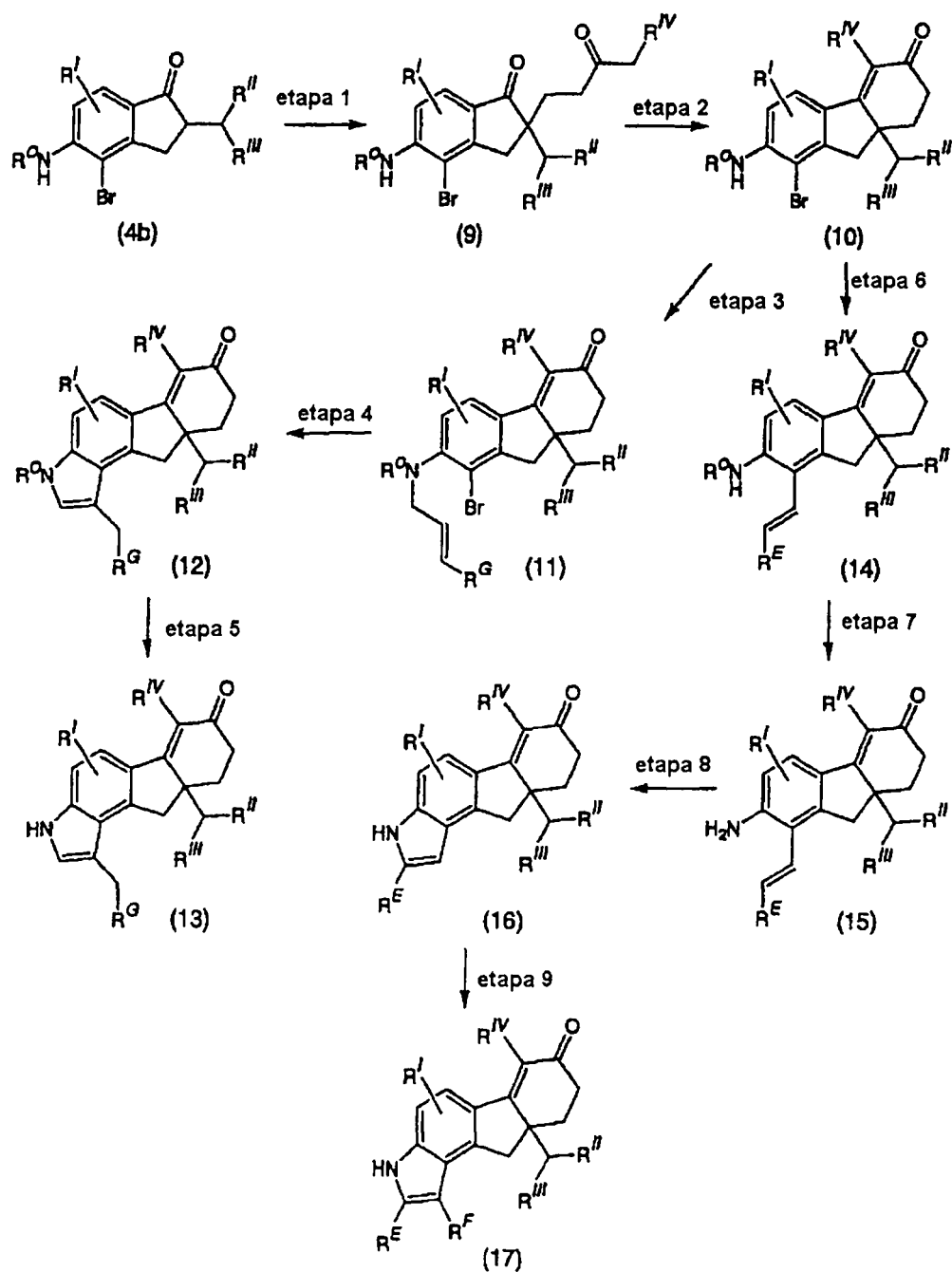
Los reactivos y condiciones de reacción representativos indicados en el esquema II como etapas 1-6 son como sigue:

5	Etapas 1	NBS, MeCN o DMF, 60°C
	Etapas 2	Me ₄ Sn, PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , PPh ₃ , LiCl, DMF, 100°C
10	Etapas 3	R ^{II} C(O)R ^{III} , KOH, H ₂ , Pd al 10%/C, EtOH, temperatura ambiente o R ^{II} C(O)R ^{III} , NaOMe, H ₂ , Pd(OH) ₂ al 20%/C, MeOH o EtOH, 0 a 70°C
15	Etapas 4	HNO ₃ al 90%, -78°C a 0°C
20	Etapas 5	HCl, H ₂ O-MeOH, 80°C
	Etapas 6	H ₂ , Pd al 10%/C, EtOH y/o EtOAc, temperatura ambiente

El esquema III ilustra procedimientos para construir los compuestos 8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)-ona tetracíclicos de la presente invención. En la etapa 1, la 4-bromo indanona (4b) reacciona con una vinil cetona en presencia de una base proporcionando la dicetona (9). La ciclación de la dicetona en condiciones ácidas (etapa 2 i) seguido de la reacilación del grupo amino (etapa 2 ii) produce un intermedio 1,2,9,9a,tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (10) adecuada para la formación del anillo pirrol. Esto se lleva a cabo en cualesquiera de dos maneras. El intermedio (10) reacciona con un agente alilante (etapa 3) y el producto N-alilo (11) se somete a una etapa de ciclación catalizada por paladio (etapa 4) produciendo el producto tetracíclico 12). La desacilación (etapa 5) de (12) produce un producto 1-sustituido-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7-(3H)-ona (13). En el segundo planteamiento, el intermedio (10) se somete a acoplamiento de Stille (etapa 6) con un vinil estannano o vinil borinato produciendo (14) que se desacila (etapa 7) a (15). El intermedio (15) se somete a ciclación catalizada por paladio (etapa 8) proporcionando un producto 2- no sustituido o 2-sustituido 8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7-(3H)-ona (16). El producto (16) se puede someter a sustitución aromática electrófila selectiva (etapa 9) en la posición 1 proporcionando los productos de tipo (17).

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema III



en el que

R^E es H, alquilo C_{1-6} , alquenido C_{2-6} , CF_3 , O (alquilo C_{1-4}), o N(alquilo C_{1-4})₂

R^F es F, Cl, Br, I o NO_2

R^G es H o alquilo C_{1-5}

ES 2 265 453 T3

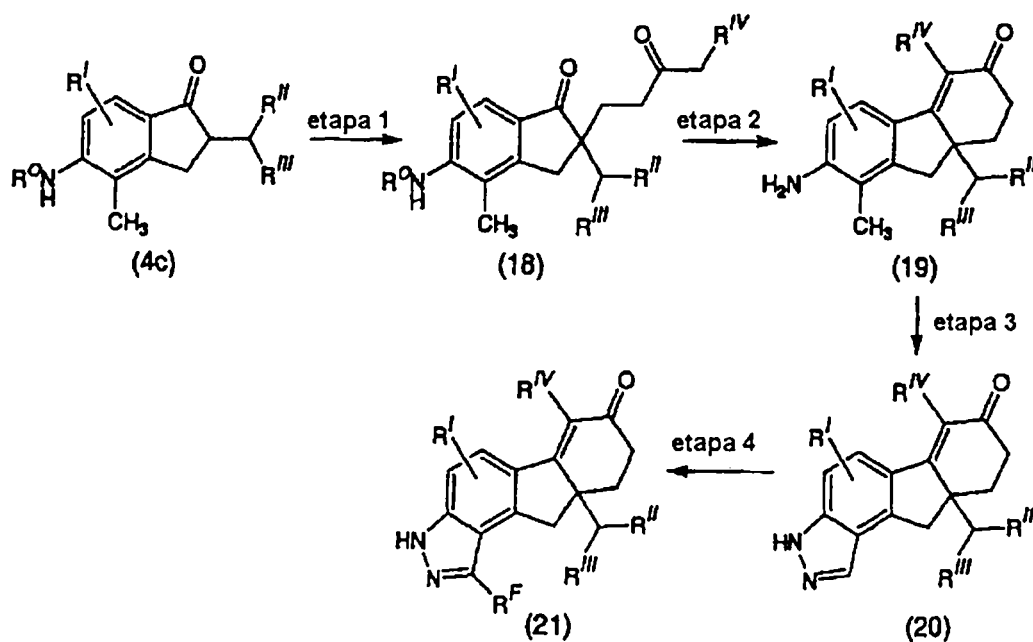
Los reactivos y condiciones de reacción representativos indicados en el esquema III como etapas 1-9 son como sigue:

5	Etapas 1	$\text{CH}_2=\text{CHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}^{\text{IV}}$, NaOMe, MeOH o EtOH, 0°C a 60°C
	Etapas 2	i) HCl, H_2O -HOAc, 80°C a 100°C
10		ii) AcCl, piridina, CH_2Cl_2 , 0°C
	Etapas 3	$\text{R}^{\text{G}}\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{Br}$, NaH, DMF, 0°C a temperatura ambiente
15	Etapas 4	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , Et_3N , DMAC, 90°C
20	Etapas 5	NaOMe, MeOH, 60°C
	Etapas 6	$\text{R}^{\text{E}}\text{CH}=\text{CHSnBu}_3$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, PhMe, 100°C
25	Etapas 7	NaOH, H_2O -EtOH, temperatura ambiente a 100°C
	Etapas 8	$\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, LiCl, benzoquinona, THF, 70°C a 80°C
30	Etapas 9	NCS, CH_2Cl_2 , temperatura ambiente $\text{R}^{\text{F}} = \text{Cl}$ HNO_3 , CH_2Cl_2 , temperatura ambiente $\text{R}^{\text{F}} = \text{NO}_2$

35 El procedimiento principal para construir los compuestos 8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7-(3H)-ona de la presente invención se resume en el esquema IV. Una 4-metil-1-indanona (4c) reacciona con una vinil cetona en condiciones básicas (etapa 1) proporcionando la dicetona (18). Después la dicetona se cicla y se desacila en condiciones ácidas o básicas (etapa 2) produciendo el intermedio 7-amino-8-metil-tetrahidrofluorenona (19). Si se usa un exceso de vinil cetona y DBU en la etapa 1, el grupo $\text{R}^{\text{O}}\text{NH}$ también reacciona formando un derivado $\text{R}^{\text{O}}\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}^{\text{IV}}$.
 40 Tanto los grupos N-acilo como N-alquilo se retiran en la etapa 2 proporcionando el producto amino. La formación del anillo pirazol condensado se lleva a cabo tratando (19) con un reactivo de diazotación seguido de la ciclación del intermedio diazo con KOAc y dibenzo-18-corona-6 (etapa 3). El producto tetracíclico (20) se puede adicionalmente sustituir en la posición 1 mediante exposición a un reactivo electrófilo adecuado (etapa 4) en presencia de una base
 45 proporcionando los productos de tipo (21).

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema IV



en el que

R^F es F, Cl, Br o I

Los reactivos y condiciones de reacción representativos indicados en el esquema IV como etapas 1-4 son como sigue:

- | | | |
|---------|---|--|
| Etapa 1 | $\text{CH}_2=\text{CHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}^{IV}$, DBU, THF, temperatura ambiente a 60°C o
$\text{CH}_2=\text{CHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}^{IV}$, NaOMe, MeOH o EtOH, 0°C a 60°C | |
| Etapa 2 | HCl, H_2O -HOAc, 80°C a 100°C o
i) pirrolidina, HOAc, THF y/o PhMe, 80°C a 100°C
ii) NaOMe, MeOH-EtOH, temperatura ambiente o NaOH, H_2O -EtOH, 90 - 100°C | |
| Etapa 3 | i) NOBF_4 , CH_2Cl_2 , -45°C a 10°C
ii) KOAc, dibenzo-18-corona-6, CH_2Cl_2 , -40°C a temperatura ambiente

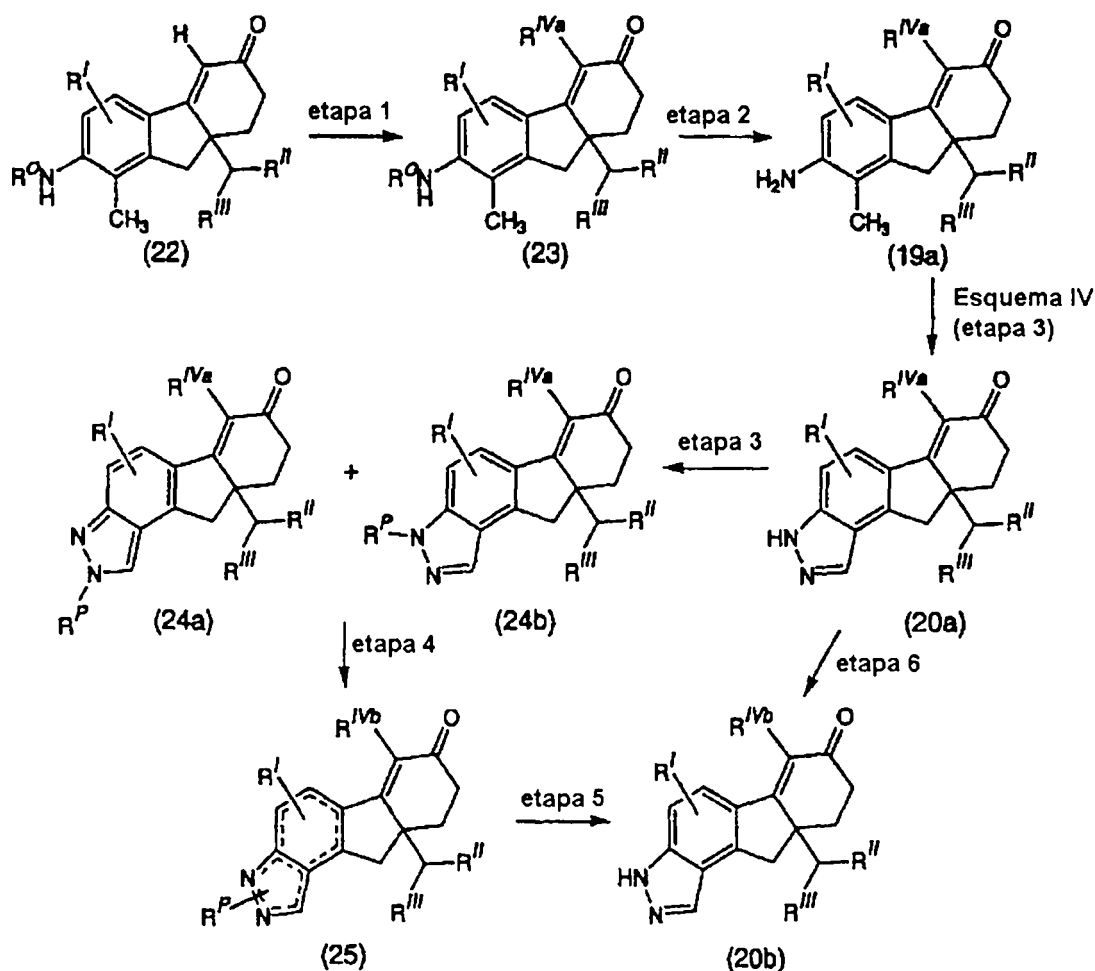
i) NaNO_2 , HCl, H_2O -HOAc, 0°C
ii) KPF_6
iii) KOAc, dibenzo-18-corona-6, CDCl_3 , temperatura ambiente | |
| Etapa 4 | NCS, NaOH, EtOH, temperatura ambiente

Br_2 , NaOH, EtOH, temperatura ambiente | $R^F = \text{Cl}$

$R^F = \text{Br}$ |

El esquema V muestra un procedimiento de síntesis de los compuestos de tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona en los que el sustituyente R^{IV} se introduce en un sistema de anillo tricíclico preformado. El intermedio 4-no sustituido tetrahidrofluorenona (22), que él mismo se prepara mediante ciclación (véase el esquema IV, etapa 2 i) del intermedio (18) en el que R^{IV} es hidrógeno, se somete a cloración, bromación, o yodación (etapa 1) produciendo los intermedios 4-halo (23). La desalación (etapa 2) seguido de la formación del anillo pirazol produce los productos 6-halo-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (20a). El grupo pirazol se somete a N-protección (etapa 3) proporcionando una mezcla de derivados 2- y 3- sustituidos (24a) y (24b) que se pueden usar como son o que se pueden separar y usar independientemente. Los intermedios N-protegidos se convierten mediante procedimientos establecidos (etapa 4) en una diversidad de nuevos derivados (25) en los que R^{IVb} es, entre otros, un grupo alquilo, alquénilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o arilalquilo. La retirada de la N-protección (etapa 5) produce los productos (20b). Como alternativa, los productos tetracíclicos (20a) se someten a reacciones de adición-eliminación (etapa 6) en la posición 6 proporcionando los productos (20b) en los que R^{IVb} es, entre otros, un grupo CN, OR^a , NR^aR^b , o SR^a . Si el grupo R^{IVb} es, o contiene un grupo funcional capaz de modificación adicional, tales modificaciones se pueden llevar a cabo para producir derivados adicionales. Por ejemplo, si R^{IVb} es un grupo alquénilo, se puede reducir mediante hidrogenación catalítica dando un grupo alquilo.

Esquema V



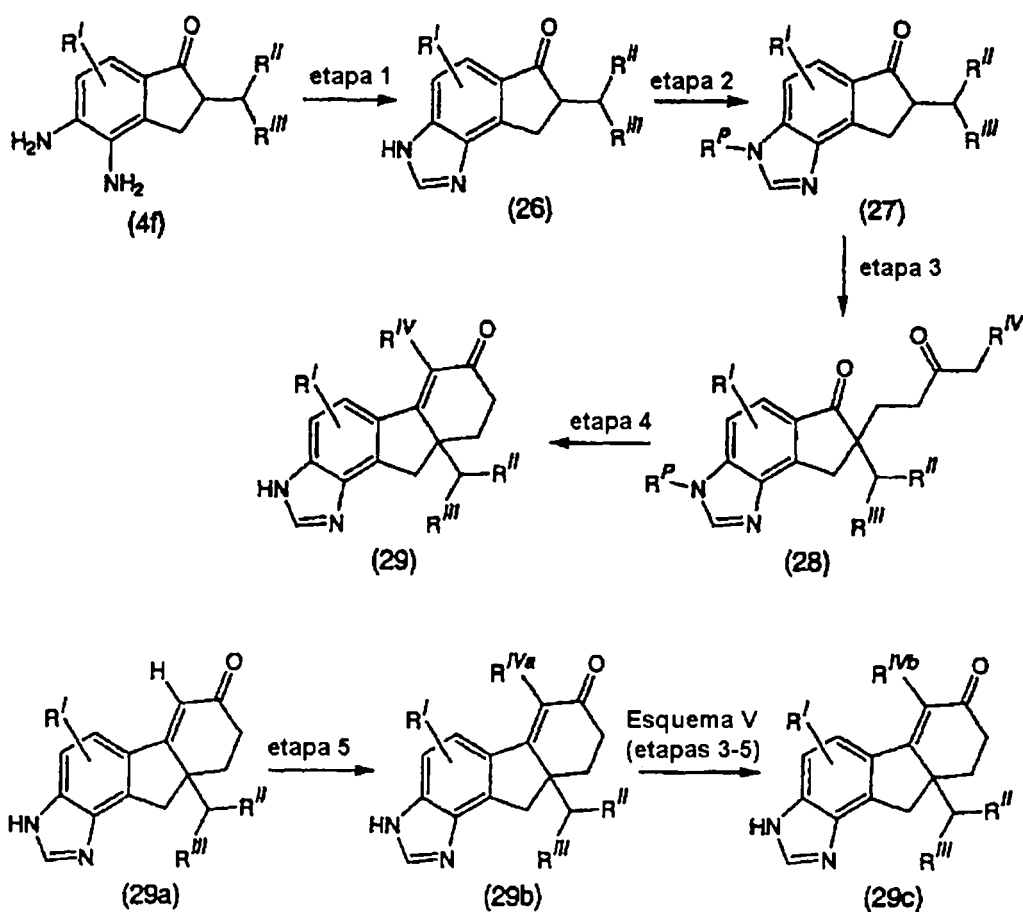
ES 2 265 453 T3

Los reactivos y condiciones de reacción representativos indicados en el esquema V como etapas 1-6 son como sigue:

5	Etapa 1	NCS, CCL ₄ , temperatura ambiente	R ^{IVa} = Cl
		Br ₂ , NaHCO ₃ , CH ₂ Cl ₂ o CCl ₄ , 0°C a temperatura ambiente	R ^{IVa} = Br
10		I ₂ , NaHCO ₃ , H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ a temperatura ambiente	R ^{IVa} = I
15	Etapa 2	NaOMe, MeOH y/o EtOH, temperatura ambiente a 80°C o	
		NaOH, H ₂ O-EtOH, 100°C	
20	Etapa 3	TsCl, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , 0°C a temperatura ambiente	R ^P = Ts
		SEM-Cl, NaH, DMF, 0°C a temperatura ambiente	R ^P = SEM
25	Etapa 4	R ^{IVb} SnBu ₃ , PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , PhMe, 100-110°C o	R ^{IVb} = alquenilo,
		R ^{IVb} SnBu ₃ , Pd(PPh ₃) ₄ , PhMe, 100°C o	arilo, o heteroarilo
30		R ^{IVb} B(OH) ₂ , PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , Cs ₂ CO ₃ , DMF, 100°C o	
		R ^{IVb} B(OH) ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , Na ₂ CO ₃ ac., PhMe, 80°C	
35		(R ^{IVb}) ₃ B, PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂ ,	R ^{IVb} = alquilo
		Ph ₃ As, Cs ₂ CO ₃ , H ₂ O, THF, DMF, temperatura ambiente a 60°C	
40		R ^{IVb} Sn(CH ₂ CH ₂ CH ₂) ₃ N, Pd(PPh ₃) ₄ , PhMe, 100°C	R ^{IVb} = alquenilo
			alquilo, o arilalquilo
45		R ^{IVb} H, Pd(OAc) ₂ (PPh ₃) ₂ , Et ₃ N, dioxano 80°C a 100°C	R ^{IVb} = alquenilo,
50	Etapa 5	NaOH, H ₂ O-EtOH, temperatura ambiente para R ^P = Ts	
		Bu ₄ NF, THF, temperatura ambiente a 50°C o	
		HCl, H ₂ O-MeOH, 65°C a 85°C para R ^P = SEM	
55	Etapa 6	CuCN, NMP o DMAC, 160°C	R ^{IVb} = CN

Los compuestos 8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d]imidazol-7(3H)-ona de la presente invención se preparan como se indica en el esquema VI. La 4,5-diamino-1-indanona (4f) reacciona con un ortoacetato o reactivo equivalente (etapa 1) proporcionando el intermedio 7,8-dihidroindeno[4,5-d]imidazol-6(3H)-ona (26). Este compuesto se somete a N-protección (etapa 2), reacción de Michael con una vinil cetona (etapa 3), y ciclación (etapa 4) produciendo el producto tetracíclico (29). Si el producto esta no sustituido en la posición 6 (véase 29a), se puede bromar (etapa 5) y el producto 6-bromo (29b) se convierte en una variedad de productos 6-sustituídos (29c) mediante los procedimientos descrito anteriormente en el esquema V.

Esquema VI



Los reactivos y condiciones de reacción representativos indicados en el esquema VI como etapas 1-5 son como sigue:

Etapa 1	$EtO)_3CH$, EtOH, 80°C	
Etapa 2	$(Boc)_2O$, Et_3N , DMAC, THF, temperatura ambiente	$R^P = Boc$
Etapa 3	$CH_2=CHC(O)CH_2R^{IV}$, DBU, THF, 60°C a 70°C	
Etapa 4	HCl, H_2O -HOAc, 100°C o i) pirrolidina, HOAc, PhMe, 85°C a 100°C ii) HCl, H_2O -EtOAc, temperatura ambiente	
Etapa 5	Br_2 , $NaHCO_3$, CCl_4 , 0°C	$R^{IVa} = Br$

En el esquema VII se ilustran dos procedimientos para construir los compuestos 8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona tetracíclicos de la presente invención. La diazotación (etapa 1) de la 4,5-diamino-1-indanona (4f) produce un intermedio 7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona (30). Este material reacciona con una vinil cetona en presencia de una base (etapa 2) proporcionando la dicetona (31) que se cicla en condiciones ácidas

ES 2 265 453 T3

(etapa 3) produciendo el producto tetracíclico (32). Como alternativa, el triazol tricíclico (30) se N-protege proporcionando una mezcla de productos (33). Esta mezcla se puede resolver en sus isómeros individuales (33a), (33b) y (33c) y cada uno se procesa separadamente, o las mezclas de isómeros se pueden usar en las etapas posteriores. La estructura (33) implica cualquiera de estas posibilidades. La reacción de Michael del intermedio (33) con una vinil cetona (etapa 5) seguido de la ciclación de la dicetona en condiciones suaves (etapa 6) produce el intermedio tetracíclico N-protegido (35) que se desbloquea (etapa 7) produciendo el producto (32).

Los reactivos y condiciones de reacción representativos indicados en el esquema VII como etapas 1-7 son como sigue:

10

Etapa 1 NaNO_2 , HCl, $\text{H}_2\text{O-EtOH}$, 0°C

15

Etapa 2 $\text{CH}_2=\text{CHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}^{\text{IV}}$, NaOMe, MeOH, 70°C a 75°C

Etapa 3 HCl, $\text{H}_2\text{O-HOAc}$, 100°C

20

Etapa 4 SEM-Cl, NaH, DMF, 0°C a temperatura ambiente $\text{R}^{\text{P}} = \text{SEM}$
 PMB-Cl, NaH, DMF, 0°C a temperatura ambiente $\text{R}^{\text{P}} = \text{PMB}$

25

Etapa 5 $\text{CH}_2=\text{CHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}^{\text{IV}}$, DBU, THF, 50°C a 60°C

30

Etapa 6 pirrolidina, HOAc, PhMe, 90°C a 100°C

35

Etapa 7 Bu_4NF , THF, temperatura ambiente a 50°C o
 HCl, $\text{H}_2\text{O-HOAc}$, 65°C a 85°C para $\text{R}^{\text{P}} = \text{SEM}$
 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 65°C a 75°C para $\text{R}^{\text{P}} = \text{PMB}$

40

(Esquema pasa a página siguiente)

45

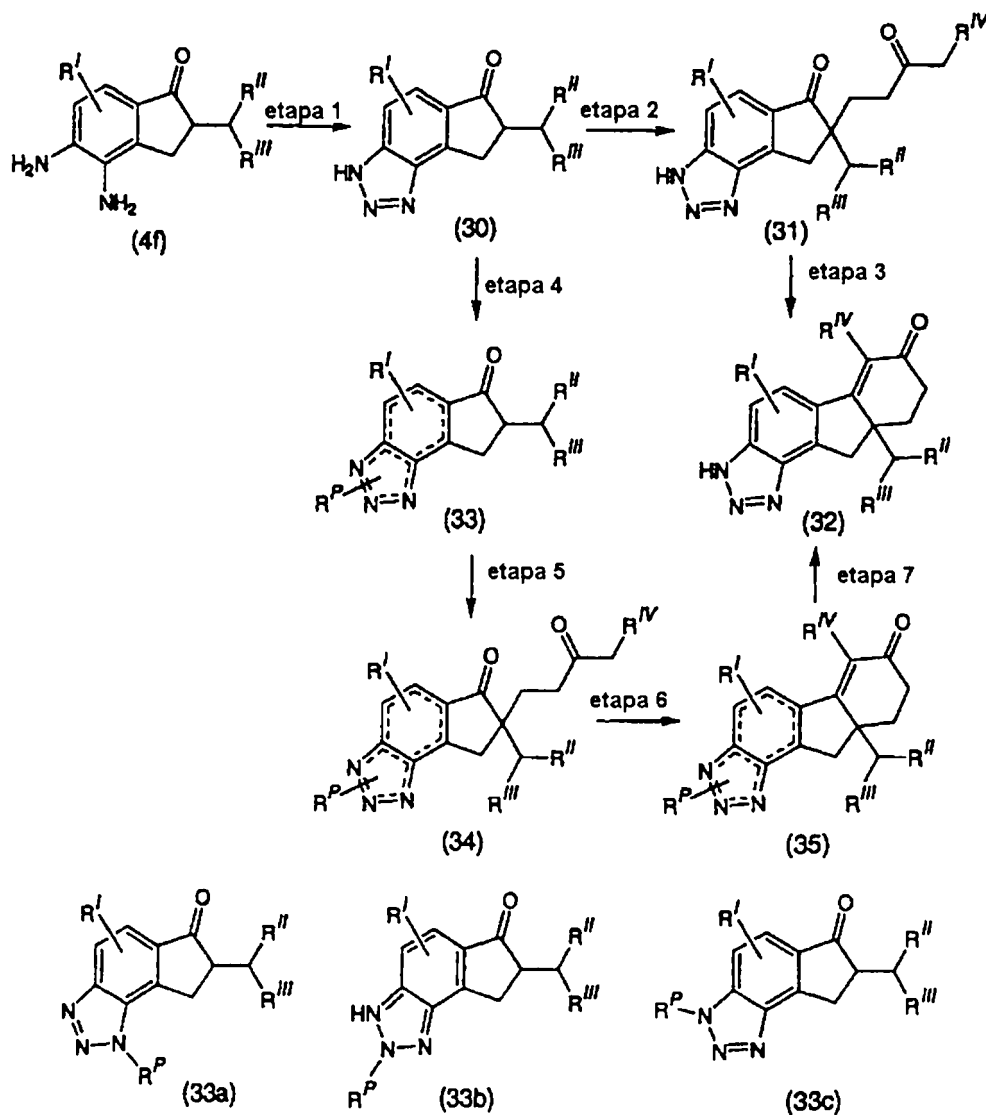
50

55

60

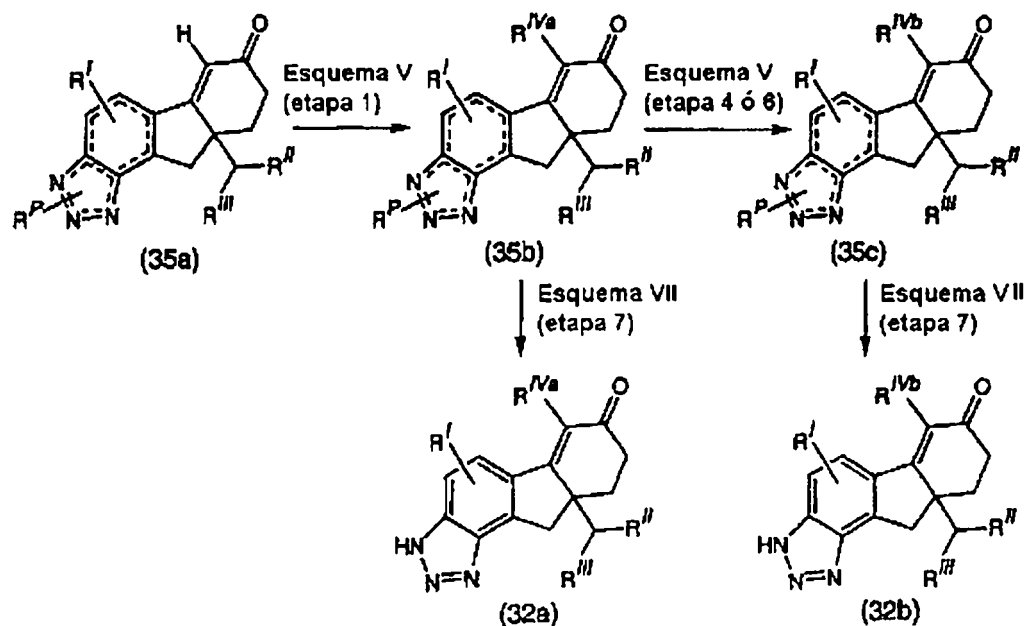
65

Esquema VII



El esquema VIII ilustra procedimientos alternativos para preparar los compuestos tetrahydrofluoreno[1,2-d][1,2,3] triazol-7(3H) o 6-sustituidos a partir de intermedios tetracíclicos N-protégidos-6-no sustituidos de tipo (35) en los que R^{IV} es hidrógeno. La halogenación de (35a) produce los intermedios 6-halo (35b) que se desbloquean a los productos (32a). Como se ha descrito previamente en el esquema V, los intermedios halo también sirven como precursores a una amplia diversidad de intermedios 6-sustituidos (35c) y productos desbloqueados de los mismos (32b) en los que R^{IVb} es, entre otros, un grupo alquilo, alquénilo, alquínilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, o ciano.

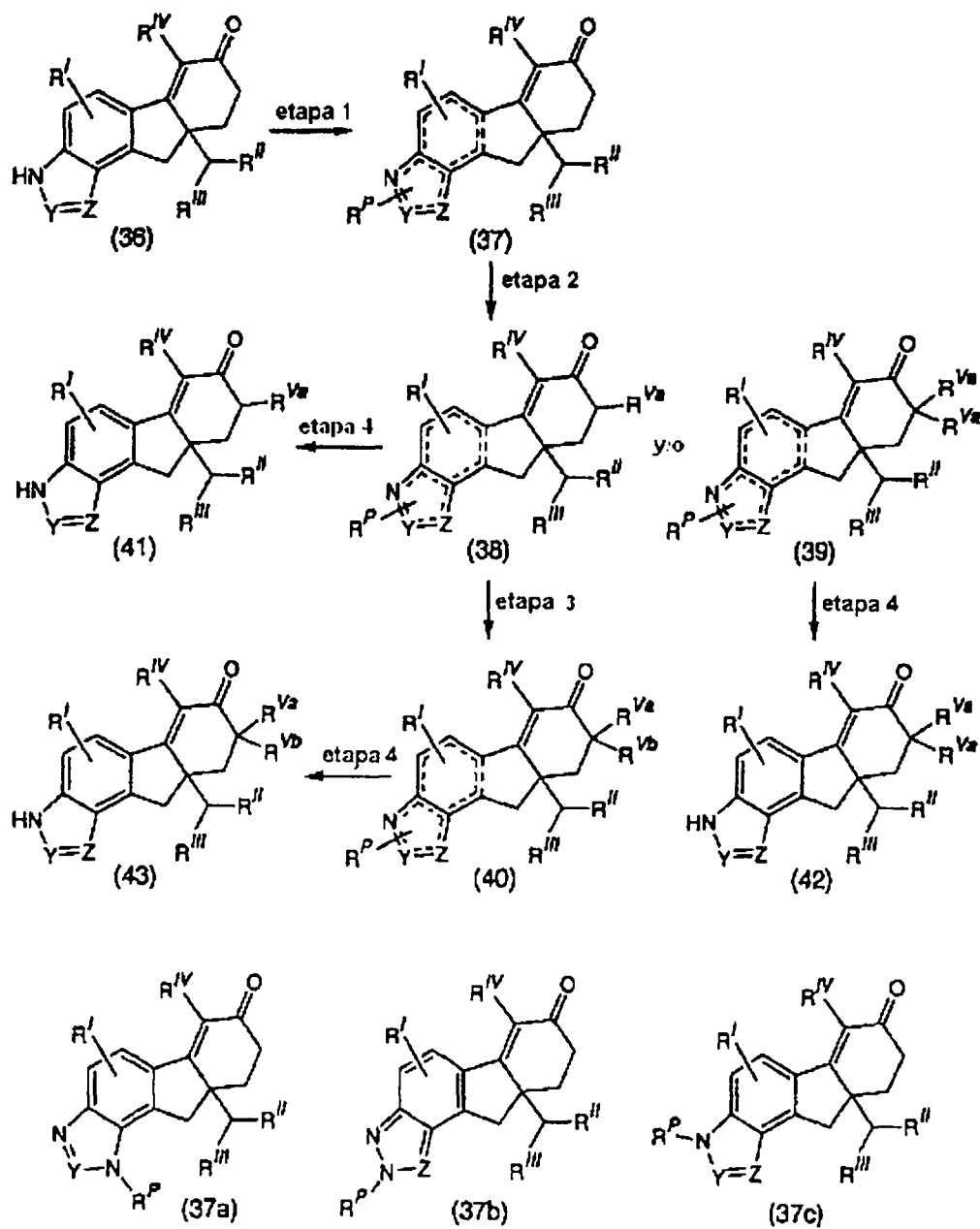
Esquema VIII



Los procedimientos para la introducción de sustituyentes en la posición 8 de las cuatro clases de productos tetracíclicos se ilustran en los esquemas IX y X. En la etapa 1 del esquema IX, el anillo condensado pirrol (Y = CR^e, Z = CR^f), pirazol (Y = N, Z = CR^f), imidazol (Y = CR^e, Z = N), o triazol (Y = N, Z = N) está N-prottegido usando cualquiera de un número de grupos bien conocidos. Cuando el anillo heteroarilo condensado contiene más de un átomo de nitrógeno, son posibles los isómeros posicionales como se indica por las estructuras (37a), (37b) y (37c). Los isómeros se pueden usar como mezclas o se pueden separar y usar independientemente en las siguientes etapas. La estructura (37) representa estas posibilidades. En términos generales, el intermedio tetracíclico N-prottegido-8-no sustituido (37) se trata con una base fuerte y la cetona enolato resultante se atrapa con un reactivo electrófilo apropiado (etapa 2). Si el electrófilo es un agente alquilante del tipo R^{va}X, entonces se obtienen los productos tanto monoalquilados (38) como dialquilados (39), dependiendo de las condiciones específicas de la reacción. Los derivados monoalquilados se pueden convertir en los productos disustituídos (40) usando el mismo o diferente reactivo electrófilo (etapa 3). La retirada posterior del grupo N-prottegido conduce a una diversidad de productos (41)-(43) en los que R^{va} y R^{vb} son, entre otros, grupos alquilo, alquenoilo, hidroxilo, bromo, y yodo. Cuando sea apropiado, el sustituyente en 8 recientemente introducido se puede manipular adicionalmente produciendo derivados adicionales. Por ejemplo, un grupo alilo se puede oxidar al grupo CH₂CH₂O que se puede reducir a un grupo CH₂CHOH en una segunda etapa.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema IX



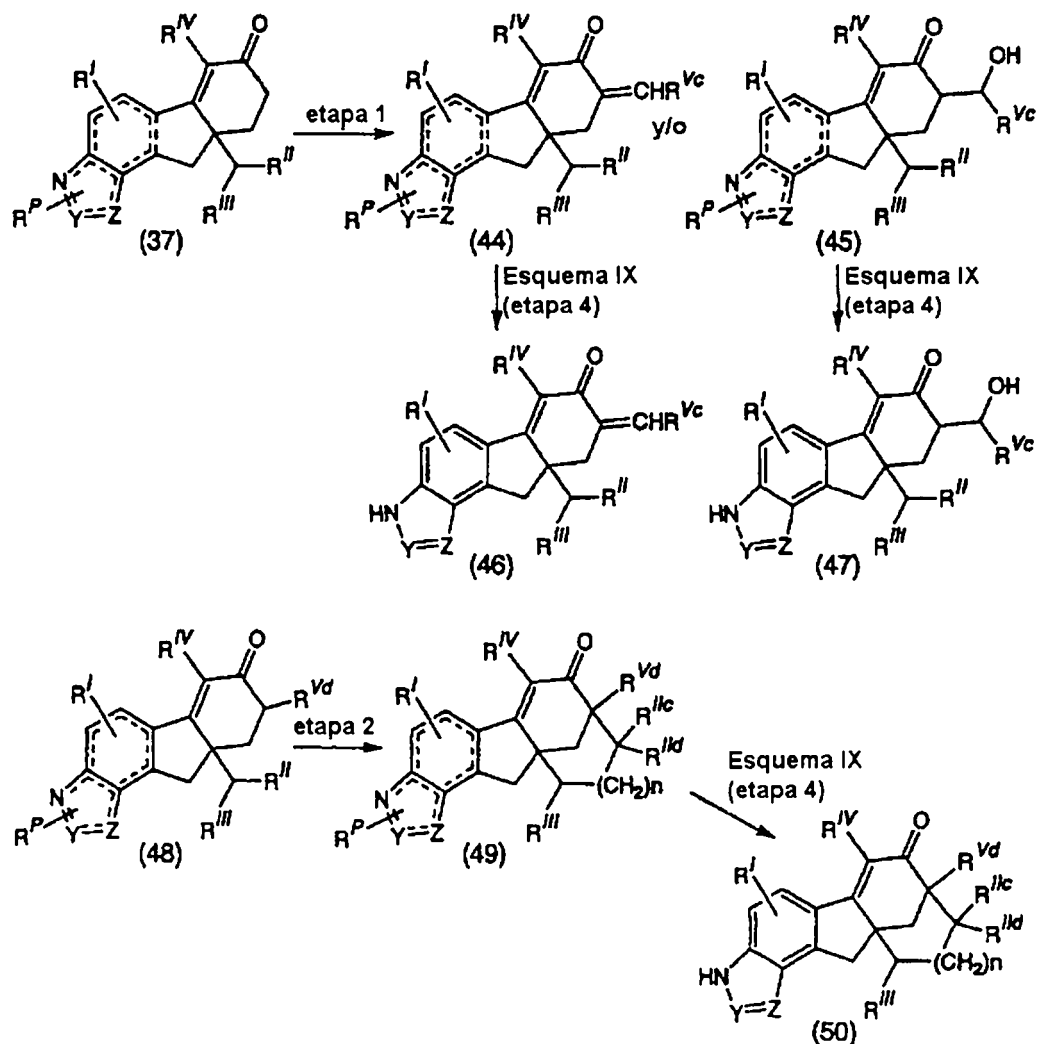
ES 2 265 453 T3

Los reactivos y condiciones de reacción representativos indicados en el esquema IX como etapas 1-4 son como sigue:

5	Etapa 1	TsCl, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , 0°C a temperatura ambiente	R ^P = Ts
		SEM-Cl, NaH, DMF, 0°C a temperatura ambiente	R ^P = SEM
		PMB-Cl, NaH, DMF, 0°C a temperatura ambiente	R ^P = PMB
10			
15	Etapa 2	R ^{Va} X, NaH, DMF, 0°C a temperatura ambiente (X = Br, I) o	R ^{Va} = alquilo, alquenilo
		LDA, THF, 0°C después R ^{Va} X, -78°C a temperatura ambiente	
		i) LDA, THF, 0°C después TMSCl, -78°C a temperatura ambiente	R ^{Va} = OH
		ii) MCPBA, NaHCO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , temperatura ambiente	
		I ₂ , piridina, CH ₂ Cl ₂ , temperatura ambiente a 60°C o	R ^{Va} = I
20			
25		LDA, THF, 0°C después I ₂ , -78°C a temperatura ambiente	
30	Etapa 3	lo mismo que en la etapa 2 excepto el uso de R ^{Vb} X para	
		introducir un grupo diferente alquilo o alquenilo	
35			
40	Etapa 4	NaOH, H ₂ O-EtOH, temperatura ambiente para R ^P = Ts	
		Bu ₄ NF, THF, temperatura ambiente a 50°C o	
		HCl ac, MeOH o HOAc, 65°C a 85°C para R ^P = SEM	
		CF ₃ CO ₂ H, 65°C a 75°C o	
45		HCl ac, HOAc, 100°C para R ^P = PMB	

Como se muestra en el esquema X, la cetona enolato de (37) también se puede atrapar con aldehídos (etapa 1) produciendo, después de desbloquear, los productos 8-alquilideno (46) y 8-hidroxialquilo (47). El esquema X también ilustra un caso especial de funcionalización C-8 que proporciona productos con un puente 8,9a de tipo (50). En este caso, R^{II} de (48) es un grupo alquilo no sustituido o sustituido que contiene un resto electrófilo tal como un grupo yodo, bromo, metilsulfonilo, aldehído o ceto. A la generación de enol en C-8 (etapa 2) sigue la reacción intramolecular en el centro electrofílico R^{II} produciendo un producto de puente de tipo (49). Este compuesto se puede desbloquear o modificar y después desbloquear proporcionando el producto (50). Por ejemplo, si R^{Hd} es un grupo hidroxilo, las modificaciones incluyen acilación, oxidación, deshidratación, o deshidratación seguida de reducción.

Esquema X



en el que

R^{Vd} es H, alquilo C_{1-6} , o alquenoilo C_{2-6}

R^{IIc} es H o alquilo C_{1-6}

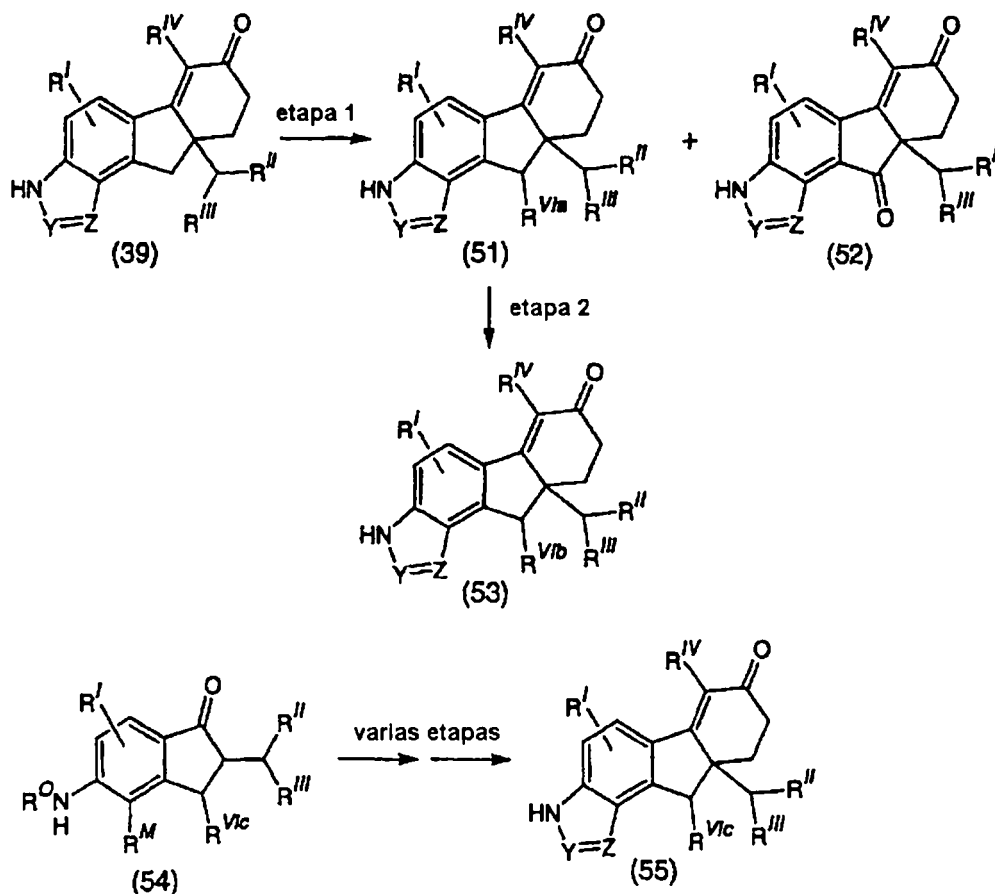
R^{IId} es H u OH

Los reactivos y condiciones de reacción representativos indicados en el esquema X como etapas 1 y 2 son como sigue:

- Etapas 1** $\text{R}^{\text{Vc}}\text{CHO}$, KOH, MeOH o EtOH, temperatura ambiente o
 LDA, THF, 0°C después $\text{R}^{\text{Vc}}\text{CHO}$, -78°C a temperatura ambiente o
 EtOCHO, NaH, PhH, temperatura ambiente (proporciona 14, $\text{R}^{\text{Vc}} = \text{OH}$)
- Etapas 2** LDA, THF, -78°C a temperatura ambiente o
 NaH, DMF, 0°C a temperatura ambiente o
 DBU, PhMe, 80°C a 100°C

Los productos tetracíclicos que llevan sustituyentes en la posición 10 se preparan mediante los procedimientos resumidos en el esquema XI. Los compuestos de pirazol condensados (39, Y = N, Z = CR^I) se oxidan (etapa 1) mediante reactivos de N-halosuccinimida y similares produciendo productos 10-halo (51) y 10-oxo (52). Como alternativa, el producto 10-oxo (52) está disponible mediante la oxidación por persulfato de potasio de (39). Los productos 10-halo se someten a reacciones de desplazamiento con reactivos nucleófilos adecuados (etapa 2) produciendo los productos adicionales de tipo (53). Los productos 10-alquilo, alqueniilo y alquinilo de estructura (55) se preparan mejor partiendo de la indanona 3-sustituída apropiada (54) y usando los procedimientos descritos en los esquemas III-VIII. Si se desea, esta metodología se puede extender a la preparación de productos 10,10-disustituídos.

Esquema XI

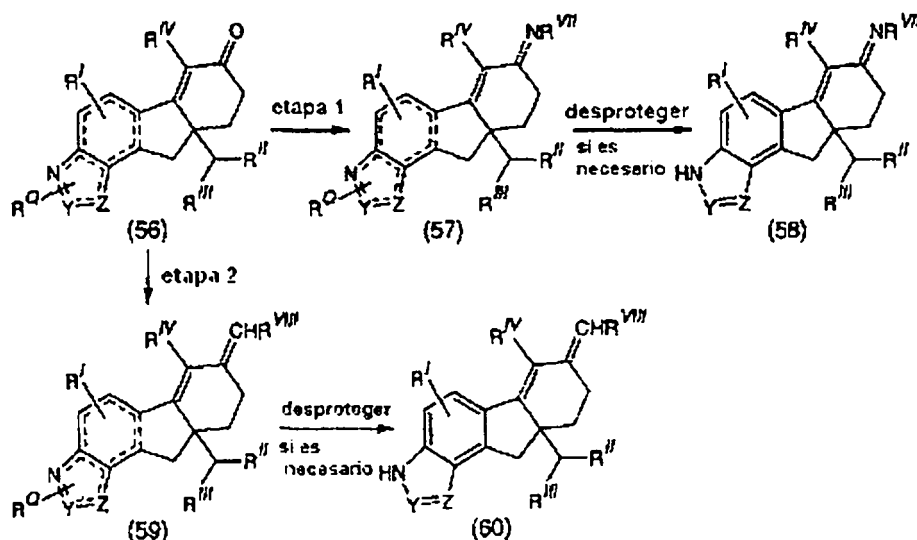


Los reactivos y condiciones de reacción representativos indicados en el esquema XI como etapas 1 y 2 son como sigue:

Etapa 1	i) NCS o NBS, CH ₂ Cl ₂ , temperatura ambiente	R ^{Vla} = Cl o Br
	ii) procesamiento acuoso o	
	K ₂ S ₂ O ₈ , H ₂ O, MeCN, temperatura ambiente	R ^{Vla} = OH + (52)
Etapa 2	i) NaN ₃ , DMF, temperatura ambiente a 80°C	R ^{Vlb} = N ₃
	ii) H ₂ S, piperidina, EtOH, temperatura ambiente	R ^{Vlb} = NH ₂
	NaOMe, MeOH, temperatura ambiente a 70°C	R ^{Vlb} = OMe

Las modificaciones a la cetona C-7 se indican en el esquema XII para el compuesto tetracíclico genérico (56) en el que R^Q es hidrógeno o un grupo N-protector. En la etapa 1, la cetona se hace reaccionar con un reactivo de hidroxilamina, alcoxiamina, o hidracina produciendo los productos 8-imino (57). Estos compuestos se obtienen típicamente como una mezcla separable de isómeros E- y Z respecto al doble enlace imino. La cetona (56) también reacciona con reactivos iluro (etapa 2) produciendo los derivados 3-alkilideno (59). Si es necesario, el desbloqueo del grupo protector de N produce los productos (58) y (60).

Esquema XII

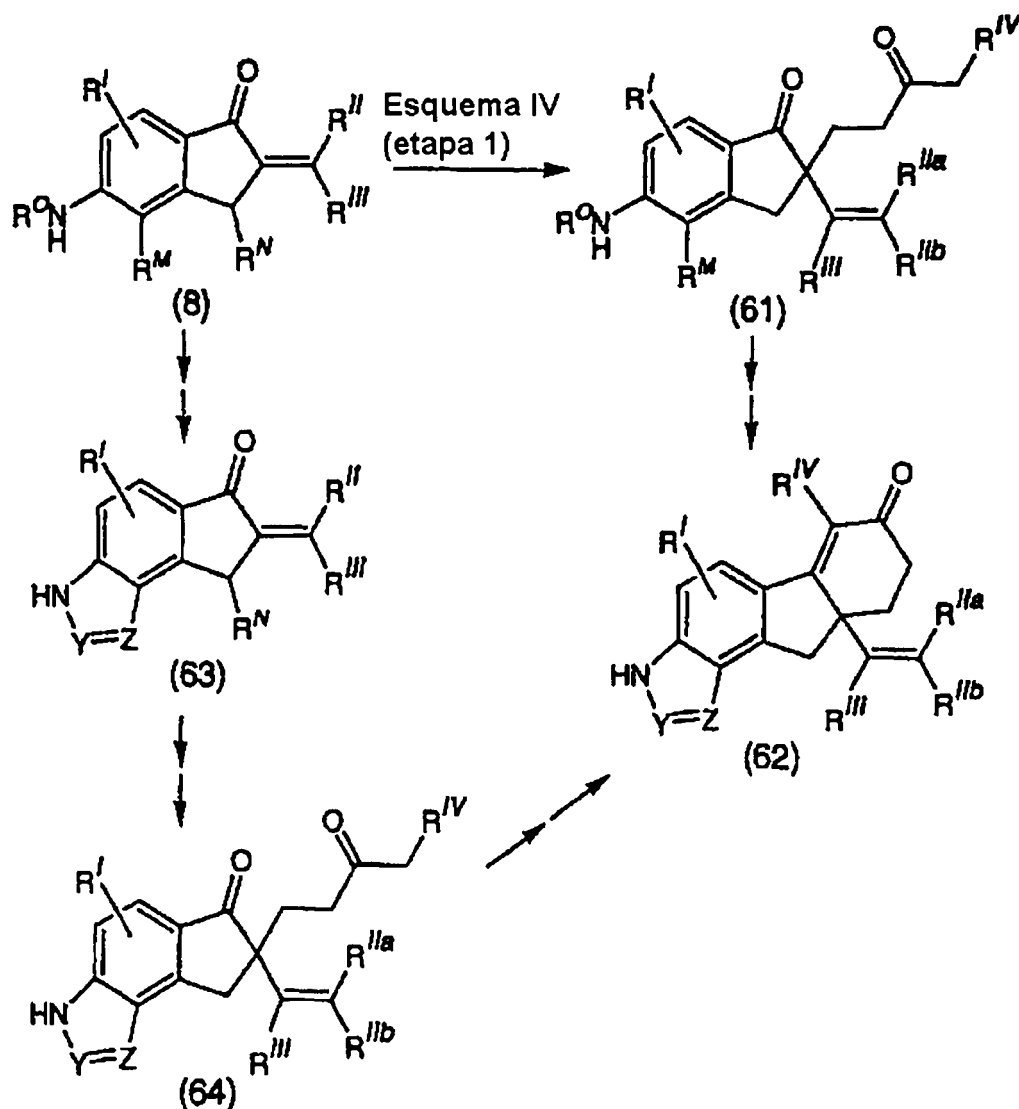


Los reactivos y condiciones de reacción representativos indicados en el esquema XII como etapas 1 y 2 son como sigue:

Etapa 1	$NH_2OR^a \cdot HCl$, piridina, temperatura ambiente a $60^\circ C$	$R^{VII} = OR^a$
	$NH_2NR^aR^b$, EtOH, temperatura ambiente	$R^{VII} = NR^aR^b$
Etapa 2	$Ph_3P + CH_2R^{VIII}Br^-$, BuLi, THF, 0 a $50^\circ C$	

Los procedimientos para la preparación de productos tetracíclicos que llevan un sustituyente alqueno en la posición 9a se indican en el esquema XIII. Un intermedio 2-alkilideno-1-indanona de tipo (8), en el que R^{II} es un átomo de carbono sustituido con al menos un átomo de hidrógeno, reacciona con una vinil cetona en la presencia de una base produciendo la dicetona (61). Como alternativa, la indanona (8) se convierte en la diona tricíclica (64) mediante el intermedio (63). Las dionas (61) y (64) se pueden procesar de acuerdo con los procedimientos indicados en los esquemas III, IV, VI, y VII en los productos tetracíclicos del tipo (62).

Esquema XIII

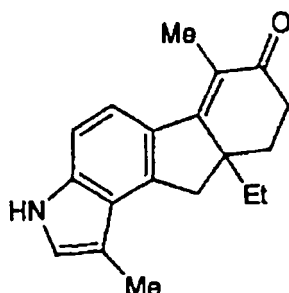


También supuesta, pero no descrita, en los esquemas anteriores es una opción para la preparación de productos tetracíclicos 9-sustituídos. Éstos se obtienen mediante la sustitución por $R^{IX}CH=CHC(O)CH_2R^{IV}$, donde R^{IX} es un grupo alquilo C_{1-10} o alquenilo C_{2-10} , de los reactivos $CH_2=CHC(O)CH_2R^{IV}$ en los esquemas III, IV, VI, y VII. En general, el uso de la vinil cetona R^{IX} sustituida requiere condiciones de reacción más vigorosas, que supone tiempos de reacción más largos y/o temperaturas más altas, cuando se compara con las reacciones que usan la vinilcetona no sustituida.

En los esquemas I-XIII, los diversos grupos R a menudo contienen grupos funcionales protegidos que se desbloquean mediante procedimientos convencionales. El procedimiento de desbloqueo se puede producir en la última etapa o en una etapa intermedia en la secuencia de síntesis. Por ejemplo, si uno de R^I es un grupo metoxilo, se puede convertir en un grupo hidroxilo mediante cualquiera de un número de procedimientos. Éstos incluyen la exposición a BBr_3 en CH_2Cl_2 a $-78^\circ C$ hasta temperatura ambiente, calentando con clorhidrato de piridina a $190-200^\circ C$, o tratamiento con $EtSH$ y $AlCl_3$ en CH_2Cl_2 a $0^\circ C$ hasta temperatura ambiente. Otro ejemplo implica el uso de la protección tipo metoximetilo (MOM) de alcoholes y fenoles. El grupo MOM se retira de manera conveniente mediante la exposición a ácido clorhídrico en metanol acuoso. Otros esquemas de protección-desprotección conocidos se pueden usar para prevenir reacciones no deseadas de grupos funcionales contenidos en los diversos sustituyentes R.

Los siguientes ejemplos específicos, aunque no limitantes, sirven para ilustrar los procedimientos de preparación de los compuestos tetracíclicos de la presente invención. Todos los compuestos preparados son racémicos, pero se pueden resolver si se desea usando metodologías conocidas.

Ejemplo 1

Síntesis de 9a-etil-1,6-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3h)ona

Etapa 1

5-(acetilamino)-2-etil-1-indanona

Una suspensión de 5-(acetilamino)-1-indanona (2,00 g, 10,46 mmoles) en etanol (42 ml) se trató con solución 0,5 M de metóxido de sodio en metanol (4,20 ml, 2,1 mmoles). La mezcla se calentó proporcionando una solución que se trató con hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (200 mg). La mezcla se sonicó durante 10 segundos, después se enfrió en un baño de hielo, se colocó en una atmósfera de hidrógeno, y se trató con acetaldehído (1,17 ml, 20,9 mmoles). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 5,5 horas. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a vacío hasta una goma. Este material se recogió en EtOH (50 ml) y la mezcla se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (50 ml) que contenía HCl acuoso 2 N (5 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío produciendo 5-(acetilamino)-2-etil-1-indanona bruta (2,17 g) en forma de una espuma. El espectro de ¹H RMN reveló la presencia de cantidades menores de diastereómeros de 5-acetamido-2-etil-2-(1-hidroxietil)-1-indanona en el producto bruto.

Etapa 2

5-(acetilamino)-4-bromo-2-etil-1-indanona

Una solución de 5-(acetilamino)-2-etil-1-indanona (2,17 g) bruta en dimetilformamida anhidra (10,5 ml) se trató con N-bromosuccinimida (1,86 g, 10,46 mmoles). La solución resultante se agitó y se calentó en un baño de aceite a 60°C durante 5 horas, después se dejó enfriar y se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo en EtOAc (100 ml) se lavó con agua (4 x 100 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío produciendo 5-(acetilamino)-4-bromo-2-etil-1-indanona bruta (2,40 g) en forma de una espuma. El espectro de ¹H RMN reveló la presencia de cantidades pequeñas de subproductos de 6-bromo y 2,4-dibromo en el producto bruto.

Etapa 3

5-amino-4-bromo-2-etil-2-(3-oxopentil)-1-indanona

Una solución de 5-(acetilamino)-4-bromo-2-etil-1-indanona bruta (1,20 g) en metanol anhidro (13 ml) se trató con etil vinil cetona (0,65 ml, 6,54 mmoles) y metóxido de sodio 0,5 M en metanol (2,6 ml, 1,3 mmoles). La solución resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó en un baño de aceite a 60°C durante 4 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío hasta un aceite (1,6 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice EM 60 (malla 230-400, 2,75 x 26 cm) usando EtOAc al 5% en CH₂Cl₂ como el disolvente de elución. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a vacío proporcionando 5-amino-4-bromo-2-etil-2-(3-oxopentil)-1-indanona (0,65 g) en forma de un aceite.

Etapa 4

7-amino-8-bromo-9a-etil-4-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Una solución de 5-amino-4-bromo-2-etil-2-(3-oxopentil)-1-indanona (650 mg) en ácido acético (10 ml) se diluyó con HCl acuoso 6 N (10 ml). La mezcla se agitó y se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 8 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y K₂CO₃ (200

ES 2 265 453 T3

ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó a vacío proporcionando 7-amino-8-bromo-9a-etil-4-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (568 mg) en forma de un aceite.

Etapa 5

7-(acetilamino)-8-bromo-9a-etil-4-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Una solución enfriada con hielo de 7-amino-8-bromo-9a-etil-4-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (548 mg, 1,71 mmoles) en diclorometano anhidro (6,8 ml) se trató sucesivamente con piridina (0,208 ml, 2,57 mmoles) y cloruro de acetilo (0,146 ml, 2,05 mmoles). Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, la mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml) que contenía HCl acuoso 2 N (5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó a vacío produciendo 7-(acetilamino)-8-bromo-9a-etil-4-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (600 mg) en forma de un sólido.

Etapa 6

7-[N-alil(acetilamino)]-8-bromo-9a-etil-4-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Se añadieron hidruro de sodio (6,5 mg, de una dispersión al 61,1% en aceite mineral, 0,165 mmoles) y bromuro de alilo (0,013 ml, 0,152 mmoles) a una solución enfriada con hielo de 7-(acetilamino)-8-bromo-9a-etil-4-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (50 mg, 0,138 mmoles) en dimetilformamida anhidra (0,55 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno con un enfriamiento en baño de hielo durante una hora. La mezcla se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 30 ml) y salmuera (10 ml, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó a vacío produciendo 7-[N-alil(acetilamino)]-8-bromo-9a-etil-4-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (50 mg) en forma de un aceite.

Etapa 7

3-(acetilamino)-9a-etil-1,6-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)-ona

Una solución de 7-[N-alil(acetilamino)]-8-bromo-9a-etil-4-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (50 mg, 0,124 mmoles) en N,N-dimetilacetamida anhidra (0,5 ml) se trató con trietilamina (0,035 ml, 0,249 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (7 mg, 0,0062 mmoles) y trifenilfosfina (6,5 mg, 0,25 mmoles). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno y se calentó en un baño de aceite a 90°C durante 20 horas. TLC mostró principalmente material de partida. La mezcla se trató con acetato de paladio (II) (5 mg, 0,022 mmoles) y trietilamina (0,100 ml, 0,72 mmoles) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 90°C durante 3,25 horas. TLC mostró la conversión parcial a productos. Se añadieron acetato de paladio (II) (50 mg, 0,22 mmoles), trifenilfosfina (25 mg, 0,095 mmoles) y trietilamina (0,100 ml, 0,72 mmoles) adicionales y después la mezcla se calentó a 90°C durante 1,75 horas adicionales. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (4 x 30 ml) y salmuera (10 ml, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó a vacío hasta un aceite (100 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre dos placas GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con MeOH al 5% en CH_2Cl_2 . Se retiraron dos bandas visibles de UV principales, se eluyeron con MeOH al 10% en CH_2Cl_2 , y los eluyentes se evaporaron a vacío. La banda móvil más lenta produjo un aceite (20,2 mg) que se identificó tentativamente como 3-acetamido-9a-etil-6-metil-1-metileno-2,3,8,9,9a,10-hexahidroindeno[2,1-e]indol-7(1H)-ona mediante RMN. La banda móvil más rápida proporcionó 3-(acetilamino)-9a-etil-1,6-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)-ona (19,3 mg) en forma de un aceite.

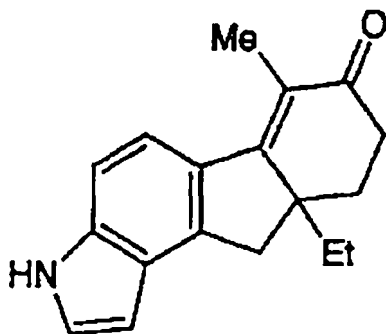
Etapa 8

9a-etil-1,6-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)-ona

Una solución de 3-(acetilamino)-9a-etil-1,6-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)-ona (19 mg, 0,059 mmoles) en solución 0,5 M de metóxido de sodio en metanol (0,25 ml, 0,125 mmoles) se agitó y se calentó en un baño de aceite a 60°C durante 50 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con MeOH al 5% en CH_2Cl_2 . La banda principal visible por UV se extrajo con MeOH al 10% en CH_2Cl_2 , y los extractos se evaporaron a vacío hasta un aceite. El aceite se liofilizó en benceno produciendo 9a-etil-1,6-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)-ona (8,2 mg) en forma de un sólido amorfo.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,88 (t, CH_2CH_3), 1,55 y 1,69 (dos m, CH_2CH_3), 2,06 y 2,31 (dos ddd, 9- CH_2), 2,16 (s, 6- CH_3), 2,48 (s, 1- CH_3), 2,50 (dos ddd, 8- CH_2), 3,03 y 3,46 (dos d, 10- CH_2), 6,99 (s, H-2), 7,28 (d, H-4), 7,59 (d, H-5) y 8,05 (s a, NH).

Ejemplo 2

Síntesis de 9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)ona

Etapa 1

7-(acetilamino)-9a-etil-4-metil-8-vinil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Una mezcla de 7-(acetilamino)-8-bromo-9a-etil-4-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (200 mg, 0,55 mmoles), tributil(vinil)estaño (0,192 ml, 0,66 mmoles), y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (19 mg, 0,0275 mmoles) en tolueno anhidro (1,1 ml) se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se agitó con calentamiento en un baño de aceite a 100°C durante 14,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (1 ml) y la solución se aplicó a tres placas GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm que se desarrollaron con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. La banda del producto visible por UV se extrajo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ y los extractos se evaporaron a vacío proporcionando 7-(acetilamino)-9a-etil-4-metil-8-vinil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (143 mg, 84% de rendimiento) en forma de un aceite.

Etapa 2

7-amino-9a-etil-4-metil-8-vinil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Se añadió hidróxido sódico acuoso 5 N (0,231 ml, 1,16 mmoles) a una suspensión de 7-(acetilamino)-9a-etil-4-metil-8-vinil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (143 mg, 0,46 mmoles) en etanol (3 ml). La mezcla se agitó y se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 17,3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml) y salmuera (30 ml) que contenía HCl acuoso 2 N (2 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío hasta un aceite (150 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre dos placas GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm que se desarrollaron con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. La banda del producto visible por UV se extrajo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ y los extractos se evaporaron a vacío. El residuo se liofilizó en benceno produciendo 7-amino-9a-etil-4-metil-8-vinil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (92 mg, 75% de rendimiento) en forma de un sólido amorfo.

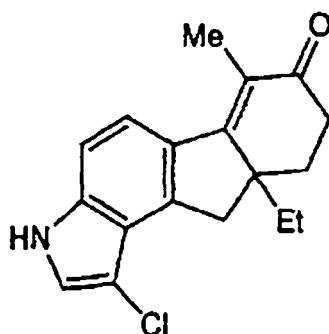
Etapa 3

9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno-[2,1-e]indol-7(3H)-ona

Una mezcla de 7-amino-9a-etil-4-metil-8-vinil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (70 mg, 0,26 mmoles), bis (acetonitrilo)dicloropaladio (II) (13,6 mg, 0,052 mmoles), cloruro de litio (42 mg, 0,99 mmoles), benzoquinona (33,7 mg, 0,312 mmoles), y tetrahidrofurano anhidro (2,6 ml) se colocó en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó y se calentó en un baño de aceite a 70°C durante 30 horas, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm que se desarrolló con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. La banda del producto visible por UV se eluyó con MeOH al 5% en CH₂Cl₂, el eluyente se evaporó a vacío, y el residuo se liofilizó en benceno produciendo 9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno-[2,1-e]indol-7(3H)-ona (27,9 mg, 40% de rendimiento) en forma de un sólido amorfo.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,88 (t, CH₂CH₃), 1,53 y 1,69 (dos m, CH₂CH₃), 2,06 y 2,32 (dos ddd, 9-CH₂), 2,16 (s, 6-CH₃), 2,50 y 2,61 (dos ddd, 8-CH₂), 2,88 y 3,24 (dos d, 10-CH₂), 6,59 (m, H-1), 7,28 (d, H-2), 7,37 (d, H-4), 7,64 (d, H-5) y 8,37 (s a, NH).

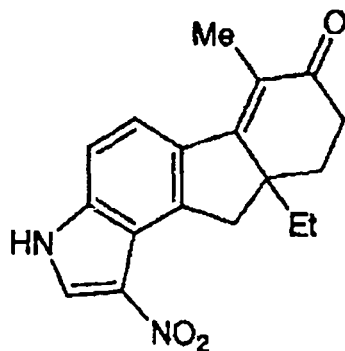
Ejemplo 3

Síntesis de 1-cloro-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)ona

Una solución de 9a-etil-6-metil-8,9,9a-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)-ona (15 mg, 0,057 mmoles) y N-clo-
rosuccinimida (NCS, 8,4 mg, 0,063 mmoles) en diclorometano anhidro (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente.
Después de 145 minutos, se añadió NCS adicional (1 mg, 0,0075 mmoles) y se continuó la agitación a temperatura
ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se combinó con una reacción similar usando 5,2 mg (0,019 mmo-
les) de material de partida y el producto bruto total se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una
placa GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm. La placa se desarrolló con etOAc al 20% en hexanos. La banda que contenía
el producto se eluyó con EtOAc, se evaporó el eluyente a vacío, y el residuo se liofilizó en benceno produciendo 1-
cloro-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)ona (15 mg, 66% de rendimiento) en forma de un
sólido amorfo.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,89 (t, CH_2CH_3), 1,53 y 1,68 (dos m, CH_2CH_3), 2,05 y 2,32 (dos ddd, 9- CH_2), 2,15
(s, 6- CH_3), 2,50 y 2,61 (dos ddd, 8- CH_2), 3,04 y 3,63 (dos d, 10- CH_2), 7,20 (d, H-2), 7,31 (d, H-4), 7,64 (d, H-5) y
8,36 (s a, NH).

Ejemplo 4

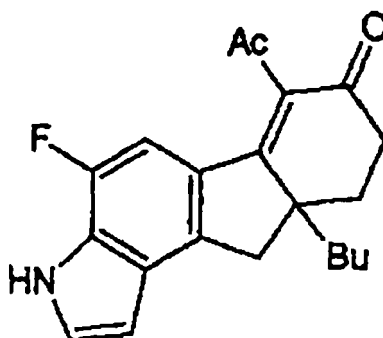
Síntesis de 9a-etil-6-metil-1-nitro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)ona

Una solución de 9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)-ona (11,8 mg, 0,044 mmoles) en
diclorometano anhidro (0,5 ml) se trató con ácido nítrico al 90% (0,004 ml). La solución oscura resultante se agitó a
temperatura ambiente durante 10 minutos y después se repartió entre EtOAc (6 ml) y agua (4 ml). La fase orgánica se
lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante
cromatografía de fases preparativa sobre dos placas GF de gel de sílice 0,025 x 20 x 20 cm que se desarrollaron con
MeOH al 5% en CH_2Cl_2 . La banda del producto se extrajo con MeOH al 10% en CH_2Cl_2 , los extractos se evaporaron a
vacío, y el residuo se liofilizó en benceno produciendo 9a-etil-6-metil-1-nitro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-
7(3H)ona (1,9 mg) en forma de un sólido amorfo de color marrón.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,87 (t, CH_2CH_3), 1,50 y 1,66 (dos m, CH_2CH_3), 2,07 y 2,35 (dos ddd, 9- CH_2), 2,15
(s, 6- CH_3), 2,52 y 2,62 (dos ddd, 8- CH_2), 3,27 y 3,80 (dos d, 10- CH_2), 7,40 (d, H-4), 7,75 (d, H-5) y 8,27 (d, H-2), y
9,05 (s a, NH).

Ejemplo 5

Síntesis de 6-acetil-9a-butil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)ona



Etapa 1

N-(4-bromo-2-fluorofenil)-2,2-dimetilpropanamida

Se añadió lentamente cloruro de pivalofilo (72 ml, 580 mmoles) (precaución-reacción exotérmica) a una solución enfriada por hielo de 4-bromo-2-fluoroanilina (100 g, 526 mmoles) en piridina (200 ml). Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se vertió en agua fría (500 ml) y el producto precipitado se recogió mediante filtración con HCl 1 N. El sólido se disolvió en EtOAc (1 l), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando N-(4-bromo-2-fluorofenil)-2,2-dimetilpropanamida (125 g).

Etapa 2

N-[2-fluoro-4-(1-hidroxihexil)fenil]-2,2-dimetilpropanamida

Se colocó una solución de N-(4-bromo-2-fluorofenil)-2,2-dimetilpropanamida (22,6 g, 82,5 mmoles) en tetrahydrofurano anhidro (410 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió en un baño de hielo seco-acetona, y se agitó mientras se añadía butil litio (83 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 207,5 mmoles) gota a gota mediante una bomba de jeringa durante 2,5 horas. La mezcla resultante se envejeció a -78°C durante 30 minutos y después se trató con hexanal (25 ml, 208 mmoles) añadido gota a gota mediante una bomba de jeringa durante 135 minutos. Después de agitar a -78°C durante 70 minutos adicionales, la mezcla se retiró del baño de enfriamiento, se trató con NH₄Cl saturado al 50%, y se separaron las fases. La parte acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío hasta un aceite. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna Biotage 75L KP-Sil, eluyendo con hexanos - EtOAc 4:1 (fracciones 25 x 400 ml). Las fracciones 9-22 se combinaron y se evaporaron a vacío produciendo N-[2-fluoro-4-(1-hidroxihexil)fenil]-2,2-dimetilpropanamida (18,5 g, 76%) en forma de un aceite transparente.

Etapa 3

N-(2-fluoro-4-hexanoilfenil)-2,2-dimetilpropanamida

Se trató una solución de N-[2-fluoro-4-(1-hidroxihexil)fenil]-2,2-dimetilpropanamida (18,5 g, 62,6 mmoles) en CH₂Cl₂ (300 ml) con N-óxido de 4-metilmorfolina (7,35 g, 62,6 mmoles) seguido de perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP, 0,22 g, 0,63 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se trató con TPAP adicional (0,88 g, 2,5 mmoles) y se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de MgSO₄ encima de un lecho de gel de sílice, lavando a su través con EtOAc (500 ml). El filtrado se evaporó a vacío produciendo N-(2-fluoro-4-hexanoilfenil)-2,2-dimetilpropanamida (17,8 g, 97%) en forma de un sólido blanco.

Etapa 4

N-[4-(2-butilacriloil)-2-fluorofenil]-2,2-dimetilpropanamida, N-[2-fluoro-4-[2-(hidroximetil)hexanoil]fenil]-2,2-dimetilpropanamida y N-[2-fluoro-4-[2-(metoximetil)hexanoil]fenil]-2,2-dimetilpropanamida

Se trató una solución de N-(2-fluoro-4-hexanoilfenil)-2,2-dimetilpropanamida (17,8 g, 60,7 mmoles) en metanol (75 ml) sucesivamente con K₂CO₃ (8,4 g, 60,7 mmoles) y formaldehído (solución al 37% en peso en agua, 5,0 ml, 67 mmoles). La mezcla se colocó en una atmósfera de nitrógeno, se agitó, y se calentó en un baño de aceite a 55°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (300 ml), se secó sobre MgSO₄, y se filtró a través de un lecho de gel de sílice, usando más CH₂Cl₂ (200 ml) para lavar el lecho. El

ES 2 265 453 T3

filtrado y lavados se concentraron a vacío proporcionando una mezcla (10,5 g) de N-[4-(2-butilacrililoil)-2-fluorofenil]-2,2-dimetilpropanamida, N-{2-fluoro-4-[2-(hidroximetil)hexanoil]fenil]-2,2-dimetilpropanamida y N-{2-fluoro-4-[2-(metoximetil)hexanoil]fenil]-2,2-dimetilpropanamida.

Etapa 5

5-amino-2-butil-6-fluoro-1-indanona

Se enfrió una solución de la mezcla de productos de la etapa 4 (19,5 g, aprox. 60,7 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) en un baño de hielo y se trató con H_2SO_4 conc. (300 ml) enfriado con hielo. La mezcla resultante se retiró del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se añadió cuidadosamente a una mezcla enfriada con hielo de CH_2Cl_2 (300 ml) y hielo troceado (1 l). El exceso de ácido se neutralizó por la adición por partes de solución de Na_2CO_3 (aprox. 1 l) seguido de Na_2CO_3 (aprox. 500 g). Se añadieron ocasionalmente agua y CH_2Cl_2 para disolver los sólidos de color rojo/púrpura que se formaron durante la neutralización. Cuando el pH fue neutro, se separó la fase orgánica y la parte acuosa extrajo con más CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El aceite de color rojo oscuro residual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna de Biotage 75L KP-Sil, eluyendo con hexanos - EtOAc 4:1. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a vacío proporcionando 5-amino-2-butil-6-fluoro-1-indanona (5,5 g, 37%) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 6

5-amino-2-butil-6-fluoro-2-(3-oxobutil)-1-indanona

Se trató una solución de 5-amino-2-butil-6-fluoro-1-indanona (0,98 g, 4,64 mmoles) en etanol (17 ml) con metóxido de sodio (solución 0,5 M en MeOH, 1,86 ml, 0,928 mmoles) y metil vinil cetona (0,579 ml, 6,97 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 días. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El producto se retira por lavado con EtOAc y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida mediante una columna de Biotage 40M KP-Sil, eluyendo con hexanos - EtOAc 3:1 a 2,5:1. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a vacío proporcionando 5-amino-2-butil-6-fluoro-2-(3-oxobutil)-1-indanona (0,6 g, 46%) en forma de una espuma de color amarillo.

Etapa 7

7-amino-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Se disolvió la dicetona de la etapa 6 (0,6 g, 2,14 mmoles) en tolueno (15 ml) y se trató con ácido acético (0,236 ml, 4,12 mmoles) y pirrolidina (0,344 ml, 4,12 mmoles). La solución resultante se agitó y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho de sílice y el producto se retiró por lavado con EtOAc. El filtrado y lavados se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna de Biotage 40M KP-Sil, eluyendo con hexanos - EtOAc 4:1 a 3:1. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a vacío proporcionando 7-amino-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (0,45 g, 80%) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 8

7-(acetilamino)-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Una solución de 7-amino-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (1,12 g, 4,1 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (13,7 ml) se purgó con N_2 , se enfrió en un baño de hielo, y se trató con piridina (0,33 ml, 4,1 mmoles) seguido de cloruro de acetilo (0,65 ml, 9 mmoles). Después de agitar a 0-5°C durante 4,5 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La parte orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a vacío proporcionando 7-(acetilamino)-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (1,1 g) en forma de una espuma de color naranja. Este material se usó sin purificación adicional.

Etapa 9

7-(acetilamino)-4-bromo-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

El producto de la etapa 8 (1,1 g, aprox. 3,5 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (11 ml) y la solución se purgó con N_2 , se enfrió en un baño de hielo, y se trató con N-bromosuccinimida (0,498 mg, 2,8 mmoles). Después de agitar a 0-5°C durante una hora, la mezcla de reacción se repartió entre agua (150 ml) y EtOAc (150 ml). La parte orgánica se lavó con NaHCO_3 al 5% y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a vacío proporcionando 7-(acetilamino)-4-bromo-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (1,35 g).

ES 2 265 453 T3

Etapa 10

7-(acetilamino)-9a-butil-4-(1-etoxivinil)-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

- 5 Una solución parcial de 7-(acetilamino)-4-bromo-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (495 mg, 1,26 mmoles) en tolueno anhidro (6,3 ml) se purgó con N₂, se trató con diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (177 mg, 0,25 mmoles), se purgó con N₂, y se trató con tributil(1-etoxivinil)estaño (0,600 ml, 1,9 mmoles). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de N₂ y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante dos horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice, retirando el producto por lavado con EtOAc. El filtrado y lavados se evaporaron a vacío hasta un aceite. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna de Biotage 40S KP-Sil, eluyendo con hexanos - EtOAc 4:1 (1 l) seguido de hexanos - EtOAc 2:1 (1 l). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a vacío proporcionando 7-(acetilamino)-9a-butil-4-(1-etoxivinil)-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (238 mg, 49%) en forma de una espuma de color amarillo.

Etapa 11

4-acetil-7-amino-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

- 20 Una solución de 7-(acetilamino)-9a-butil-4-(1-etoxivinil)-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (205 mg, 0,53 mmoles) en metanol (7,5 ml) se trató con HCl acuoso 6 N (7,5 ml). La mezcla resultante se colocó en una atmósfera de N₂ y se agitó con calentamiento en un baño de hielo a 80°C durante 50 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso al 5%. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío produciendo 4-acetil-7-amino-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (157 mg, 93%) en forma de una espuma.

Etapa 12

4-acetil-7-amino-8-bromo-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

- 30 Una solución de 4-acetil-7-amino-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (157 mg, 0,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,5 ml) se purgó con N₂, se enfrió en un baño de hielo, y se trató con bromossuccinimida (89 mg, 0,5 mmoles). La solución resultante se lavó a 0-5°C durante una hora, y después se repartió entre EtOAc y agua. La parte acuosa se extrajo con más EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo oleoso se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna de Biotage 12M, eluyendo con hexanos - EtOAc 4:1. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a vacío proporcionando 4-acetil-7-amino-8-bromo-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (147 mg, 75%) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 13

4-acetil-8-alil-7-amino-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

- 45 Una muestra de 4-acetil-7-amino-8-bromo-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (123,5 mg, 0,31 mmoles) y bis((tri-t-butilfosfina)-paladio (0) (6,5 mg, 0,013 mmoles) se disolvieron en tolueno anhidro (1,5 ml). La solución se purgó con N₂, se trató con aliltributilestaño (0,150 ml, 0,48 mmoles), y se agitó con calentamiento en un baño de aceite a 100°C durante 2,5 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice con EtOAc. El filtrado se concentró a vacío hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía de fases preparativa (placa GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm desarrollada con hexanos - EtOAc 2:1). La banda del producto se eluyó con EtOAc y se evaporó el eluyente a vacío proporcionando 4-acetil-8-alil-7-amino-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (31 mg, 28%) en forma de una espuma de color naranja.

Etapa 14

4-acetil-7-(acetilamino)-8-alil-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

- 60 Se añadieron piridina (0,007 ml, 0,087 mmoles) y cloruro de acetilo (0,012 ml, 0,174 mmoles) a una solución enfriada por hielo de 4-acetil-8-alil-7-amino-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (30,8 mg, 0,087 mmoles) en CH₂Cl₂ (0,3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y en una atmósfera de N₂ durante 19 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y HCl 1 N. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5% y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando 4-acetil-7-(acetilamino)-8-alil-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona bruta (31,6 mg).

Etapa 15

4-acetil-7-(acetilamino)-9a-butil-6-fluoro-8-(2-oxoetil)-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Una solución de 4-acetil-7-(acetilamino)-8-alil-9a-butil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (31,6 mg, 0,08 mmoles) en THF (0,8 ml) se trató secuencialmente con OsO_4 en THF (0,2 ml de una solución de 10 mg/ml, 0,008 mmoles) y NaIO_4 (51 mg, 0,24 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, después se trató con agua y se agitó durante una hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó a vacío proporcionando 4-acetil-7-(acetilamino)-9a-butil-6-fluoro-8-(2-oxoetil)-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona bruta (40 mg).

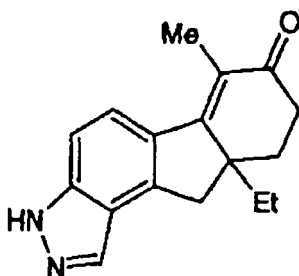
Etapa 16

6-acetil-9a-butil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)-ona

El producto bruto de la etapa 15 se disolvió en CH_2Cl_2 (~ 1 ml) y se trató con una cantidad catalítica de monohidrato del ácido p-toluenosulfónico. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos para influir en la ciclación al intermedio N-acetilindol. La mezcla de reacción se diluyó con EtOH (2 ml), se trató con NaOH acuoso 5 N (0,150 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos para influir en la desacetilación. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se evaporó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de fases preparativa (placa GF de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con hexanos - EtOAc 2:1). La banda del producto se eluyó con EtOAc, el eluyente se evaporó a vacío, y el residuo se liofilizó en benceno produciendo 6-acetil-9a-butil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)-ona (17 mg) en forma de un sólido amorfo.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,83 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,19-1,32 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,49 y 1,71 (dos m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,10 y 2,34 (dos ddd, 9- CH_2), 2,43 (s, COCH_3), 2,52 y 2,61 (dos ddd, 8- CH_2), 2,86 y 3,22 (dos d, 10- CH_2), 6,61 (dd, H-1), 7,03 (d, H-5), 7,30 (dd, H-2), y 8,70 (s a, NH).

Ejemplo 6

Síntesis de 9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona

Etapa 1

5-(acetilamino)-4-bromo-1-indanona

Una suspensión de 5-(acetilamino)-1-indanona (10,0 mg, 52,3 mmoles) en acetonitrilo anhidro (52,3 ml) se trató con N-bromosuccinimida (9,8 g, 54,9 mmoles). La mezcla resultante se agitó y se calentó en un baño de aceite a 60°C durante 24 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen y la suspensión blanca resultante se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la parte sólida se lavó con MeCN frío (10 ml) y se secó en una corriente de nitrógeno produciendo 5-(acetilamino)-4-bromo-1-indanona (10,4 g, 74% de rendimiento) en forma de cristales de color blanco.

Etapa 2

5-(acetilamino)-4-metil-1-indanona

Una mezcla de 5-(acetilamino)-4-bromo-1-indanona (65,16 mg, 0,243 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (8,50 g, 0,012 moles), trifenilfosfina (6,37 g, 0,024 moles), y cloruro de litio (20,6 g, 0,486 moles) en N,N-dimetilformamida anhidra (DMF, 486 ml) se purgó con nitrógeno y se trató con tetrametilestano (37,1 ml, 0,267 moles). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 22,3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y la parte sólida se lavó con DMF (20 ml). El filtrado y lavados se evaporaron a vacío hasta un residuo que se repartió entre MeOH al 5% en CH_2Cl_2 (500 ml) y salmuera (500 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con más MeOH al 5% en CH_2Cl_2 (500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se evaporaron a vacío hasta un semisólido. Este material se suspendió en Et_2O (250 ml) y la mezcla se filtró. El sólido se lavó con Et_2O (250 ml) y se secó en una corriente de

ES 2 265 453 T3

nitrógeno produciendo el producto bruto (46 g). El producto bruto, más 3 gramos de producto bruto adicional de la reacción anterior, se purificó mediante recristalización en MeCN caliente (400 ml). Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se recogió el sólido, se lavó con MeCN (50 ml) y Et₂O (200 ml), y se secó en una corriente de nitrógeno produciendo 5-(acetilamino)-4-metil-1-indanona (37,9 g) en forma de cristales de color amarillo. Las aguas madre y lavados, después de la concentración hasta aproximadamente 100-125 ml, proporcionó producto adicional (6,0 g) en forma de agujas amarillas.

Etapa 3

5-(acetilamino)-2-etil-4-metil-1-indanona

Una suspensión de 5-(acetilamino)-4-metil-1-indanona (0,50 g, 2,46 mmoles) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (50 mg) en etanol (10 ml) se sonicó durante 0,5 minutos, después se enfrió en un baño de hielo y se trató con metóxido de sodio 0,5 M en metanol (0,98 ml, 0,49 mmoles). La mezcla se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se trató con acetaldehído (0,28 ml, 4,92 mmoles). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una hora a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en etanol (10 ml) y se volvió a evaporar a vacío. El residuo en EtOAc (20 ml) se lavó con agua (20 ml) que contenía HCl 2 N (1,5 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío proporcionando 5-(acetilamino)-2-etil-4-metil-1-indanona (512 mg) en forma de una espuma.

Etapa 4

5-(acetilamino)-2-etil-4-metil-2-(3-oxopentil)-1-indanona

La 5-(acetilamino)-2-etil-4-metil-1-indanona (500 mg, aprox. 2,1 mmoles) de la etapa 3 se disolvió en metanol (5,4 ml) y la solución se trató con etil vinil cetona (0,27 ml, 2,7 mmoles) y metóxido de sodio 0,5 M en metanol (0,98 ml, 0,49 mmoles). La mezcla se agitó y se calentó en un baño de aceite a 60°C durante 6 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml) se hizo básico con K₂CO₃. La fase de EtOAc se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío produciendo 5-(acetilamino)-2-etil-4-metil-2-(3-oxopentil)-1-indanona bruta (633 mg) en forma de un aceite. El espectro de RMN reveló que el producto contenía aproximadamente 20-25% del derivado desacetilado correspondiente.

Etapa 5

7-amino-9a-etil-4,8-dimetil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

La mezcla bruta (0,63 g) de 5-(acetilamino)-2-etil-4-metil-2-(3-oxopentil)-1-indanona y 5-amino-2-etil-4-metil-2-(3-oxopentil)-1-indanona de la etapa 4 se disolvió en ácido acético (9 ml) y la solución se diluyó con HCl 6 N acuoso (9 ml). La mezcla se agitó y se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 4,5 horas, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se evaporó a vacío hasta un residuo oleoso. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y K₂CO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío proporcionando 7-amino-9a-etil-4,8-dimetil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (0,50 g) en forma de una espuma de color amarillo marrón.

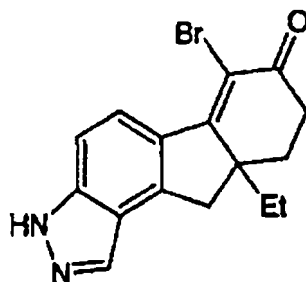
Etapa 6

9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Una solución enfriada en hielo de 7-amino-9a-etil-4,8-dimetil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (0,50 g, 1,96 mmoles) en diclorometano anhidro (9,8 ml) se trató con tetrafluoroborato de nitrosonio (252 mg, 2,16 mmoles). La solución oscura resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, y después se trató con acetato de potasio (385 mg, 3,92 mmoles) y dibenzo-18-corona-6 (35 mg, 0,098 mmoles). Después de agitar durante 5 minutos adicionales a 0°C, la mezcla se sonicó brevemente momento en el que se observó desprendimiento de gas. Después de agitar 10 minutos adicionales a 0°C, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío hasta un aceite (550 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 EM (20 g, malla 230-400) usando EtOAc al 10% en CH₂Cl₂ como el disolvente eluyente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a vacío hasta un sólido de color rojo-marrón (269 mg). Este material se disolvió en EtOH caliente (4 ml) y la solución se decoloró con carbono activo (208 mg). La filtración y evaporación del filtrado a vacío proporcionó un aceite de color amarillo (228 mg) que cristalizó en benceno (2 ml) proporcionando 9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (214 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. La RMN de protón indicó que el producto era un benceno hemi-solvato. El producto se puede liberar del benceno disolviendo en etanol, evaporando el disolvente a vacío, triturando el residuo con agua, y secando el sólido resultante a alto vacío.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,87 (t, CH₂CH₃), 1,53 y 1,69 (dos m, CH₂CH₃), 2,08 y 2,34 (dos ddd, 9-CH₂), 2,16 (s, 6-CH₃), 2,52 y 2,62 (dos ddd, 8-CH₂), 2,94 y 3,29 (dos d, 10-CH₂), 7,46 (d, H-4), 7,82 (d, H-5), 8,13 (s, H-1), y 10,32 (s a, NH).

Ejemplo 7

Síntesis de 6-bromo-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona

Etapa 1

5-(acetilamino)-2-etil-4-metil-1-indanona

Una mezcla de 5-(acetilamino)-4-metil-1-indanona (5,0 g, 24,6 mmoles), hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (0,5 g), etanol (100 ml), y metóxido de sodio 0,5 M en metanol (9,84 ml, 4,92 mmoles) se enfrió en un baño de hielo, se colocó en una atmósfera de hidrógeno, y se trató con acetaldehído (2,8 ml, 49,2 mmoles). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 0°C durante 0,5 horas seguido de 2,7 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en etanol (100 ml) y se volvió a evaporar a vacío. El residuo de 5-(acetilamino)-2-etil-4-metil-1-indanona bruta más etóxido de sodio se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2

5-(acetilamino)-2-etil-4-metil-2-(3-oxobutil)-1-indanona

La mezcla bruta de etóxido de sodio y 5-(acetilamino)-2-etil-4-metil-1-indanona de la etapa 1 se disolvió en etanol (61,5 ml) y la solución se trató con metil vinil cetona (2,56 ml, 30,75 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 39 horas. Se evaporó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío proporcionando 5-(acetilamino)-2-etil-4-metil-2-(3-oxobutil)-1-indanona bruta (8,5 g) en forma de una espuma.

Etapa 3

7-(acetilamino)-9a-etil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Una mezcla de 5-(acetilamino)-2-etil-4-metil-2-(3-oxobutil)-1-indanona bruta (8,5 g, aprox. 24,6 mmoles), tolueno (225 ml), y tetrahidrofurano (20 ml) se trató con pirrolidina (2,06 ml, 24,6 mmoles) y ácido acético (1,41 ml, 24,6 mmoles). La mezcla resultante se agitó y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 75 minutos, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (100 ml) y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío produciendo 7-(acetilamino)-9a-etil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona bruta en forma de una espuma.

Etapa 4

7-(acetilamino)-4-bromo-9a-etil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

La 7-(acetilamino)-9a-etil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona bruta (aprox. 22 -23 mmoles) de la etapa 3 se disolvió en diclorometano anhidro (220 ml) y la solución se trató con bicarbonato sódico (9,3 g, 110,7 mmoles). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agitó a mano mientras se añadía bromo (1,14 ml, 22,1 mmoles) gota a gota durante 3 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 25 minutos, tiempo después del cual se añadió bromo adicional (0,05 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos adicionales a 0°C, después se diluyó con agua (100 ml) y se agitó. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío proporcionando 7-(acetilamino)-4-bromo-9a-etil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona bruta (9,0 g) en forma de una espuma de color oscuro.

Etapa 5

7-amino-4-bromo-9a-etil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

La 7-(acetilamino)-4-bromo-9a-etil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona bruta (9,0 g) de la etapa 4 se disolvió en etanol (125 ml) y la solución se trató con metóxido de sodio 0,5 M en metanol (123 ml, 61,5 mmoles). La solución resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío proporcionando 7-amino-4-bromo-9a-etil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona bruta (7,0 g) en forma de una espuma de color oscuro.

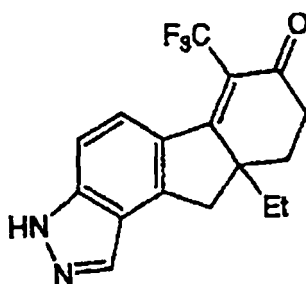
Etapa 6

6-bromo-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

La 7-amino-4-bromo-9a-etil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona bruta (7,0 g, aprox. 22 mmoles) de la etapa 5 se disolvió en diclorometano anhidro (125 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo seco -acetronitrilo a -35°C. La solución fría se trató con tetrafluoroborato de nitrosonio (2,59 g, 22,1 mmoles) y después se agitó con calentamiento gradual hasta 0°C (temperatura del baño) durante 70 minutos. Se añadió tetrafluoroborato de nitrosonio adicional (0,22 g, 1,9 mmoles) y se continuó la agitación durante 50 minutos, momento en el que la temperatura de baño era 7°C. El baño de enfriamiento se llevó a -35°C y la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (125 ml). Se añadieron acetato de potasio (4,35 g, 44,3 mmoles) y dibenzo-18-corona-6 (0,40 g, 1,1 mmoles) y la mezcla resultante se retiró del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se agitó con agua (100 ml) y se filtró a través de un lecho de celita. La parte orgánica del filtrado secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío hasta un aceite (7,6 g). El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 EM (malla 230-400, columna 4,5 x 31 cm) usando EtOAc al 20% en CH₂Cl₂ como disolvente eluyente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a vacío hasta un residuo que cristalizó tras la adición de benceno (20 ml). El sólido se recogió y se secó a vacío proporcionando 6-bromo-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (2,7 g) en forma de un sólido de color tostado.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,90 (t, CH₂CH₃), 1,63 y 1,76 (dos m, CH₂CH₃), 2,17 y 2,36 (dos ddd, 9-CH₂), 2,72-2,84 (m, 8-CH₂), 3,02 y 3,34 (dos d, 10-CH₂), 7,51 (d, H-4), 8,15 (s, H-1) y 8,66 (d, H-5).

Ejemplo 8

Síntesis de 9a-etil-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Etapa 1

7-(acetilamino)-9a-etil-8-metil-4-trifluorometil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

7-(acetilamino)-4-bromo-9a-etil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (1,2 g, 3,32 mmoles) y yoduro de cobre (I) (0,76 g, 4,0 mmoles) se recogieron en N,N-dimetilformamida (66,4 ml). La mezcla resultante se colocó en una atmósfera de N₂, se trató con metil (fluorosulfonil)difluoroacetato (3,2 ml, 25,2 mmoles), y después se agitó con calentamiento en un baño de aceite a 75-80°C durante 15,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho de solka floc que se enjuagó con EtOAc (50 ml). El filtrado y enjuagado combinado se diluyeron con EtOAc (500 ml) y H₂O (500 ml) y la mezcla se filtró a través de un lecho de solka floc. La fase orgánica se lavó con agua (8 x 500 ml, se añadió salmuera para separar las fases y salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío hasta un aceite de color amarillo (1,6 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 EM (malla 230-400, 2,75 x 20 cm) eluyendo secuencialmente con EtOAc al 10% en CH₂Cl₂ (200 ml), EtOAc al 20% en CH₂Cl₂ (200 ml), y EtOAc al 50% en CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a vacío produciendo 7-(acetilamino)-9a-etil-8-metil-4-trifluorometil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (0,73 g) en forma de un aceite.

Etapa 2

7-amino-9a-etil-8-metil-4-trifluorometil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Una solución de 7-(acetilamino)-9a-etil-8-metil-4-trifluorometil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (730 mg) en EtOH (20 ml) se trató con agua (5 ml) y HCl conc. (3 ml). La solución de color amarillo resultante se agitó y se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 4,8 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ acuoso conc. Se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío proporcionando 7-amino-9a-etil-8-metil-4-trifluorometil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (650 mg) en forma de una espuma de color amarillo.

Etapa 3

9a-etil-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Una parte de 7-amino-9a-etil-8-metil-4-trifluorometil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona bruta (409 mg, 1,32 mmoles) a partir de la etapa 2 se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo-acetonitrilo a -30°C. La solución fría se trató con tetrafluoroborato de nitrosonio (155 mg, 1,32 mmoles) y después se agitó con calentamiento gradual hasta -5°C (temperatura del baño) durante 100 minutos. La mezcla de reacción se trató con KOAc (260 mg, 2,64 mmoles) y dibenzo-18-corona-6 (24 mg, 0,066 mmoles) y se agitó a -5°C durante 5 minutos. La mezcla se retiró del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío hasta un aceite de color rojo (468 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 EM (columna de malla 230-400, 3,5 x 19 cm) usando EtOAc al 5% en CH₂Cl₂ como disolvente de elución. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a vacío produciendo 9a-etil-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (190 mg) en forma de un aceite de color rojo.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,86 (t, CH₂CH₃), 1,45 y 1,65 (dos c, CH₂CH₃), 2,16 y 2,33 (dos ddd, 9-CH₂), 2,54-2,67 (m, 8-CH₂), 3,02 y 3,32 (dos d, 10-CH₂), 7,45 (cd, H-5) y 8,15 (s, H-1); espectro de masas m/z 321,1.

30

Ejemplo 9

Síntesis de la sal clorhidrato de 9a-etil-6-{4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil}-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

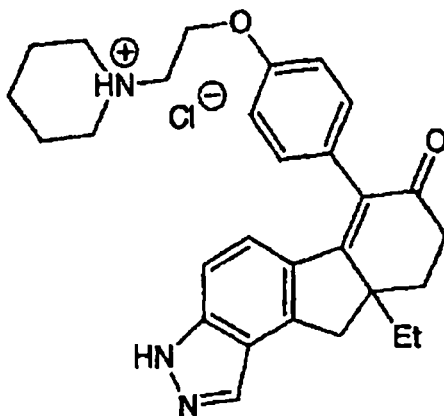
35

40

45

50

55



Etapa 1

6-bromo-9a-etil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona y 6-bromo-9a-etil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(2H)-ona

60

65

Una solución de solvato en hemi benceno de 6-bromo-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (250 mg, 0,675 mmoles) en diclorometano anhidro (3,4 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con 4-(dimetilamino)piridina (124 mg, 1,015 mmoles) y cloruro de p-toluenosulfonyl (155 mg, 0,813 mmoles). La solución resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una hora a 0°C seguido de dos horas a temperatura ambiente, después se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con agua (20 ml), fosfato 1 M pH 3 (20 ml), NaHCO₃ al 5% acuoso (20 ml), y salmuera (20 ml). La solución de diclorometano se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío hasta una espuma (320 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre una columna Biotage

ES 2 265 453 T3

Flash 40S KP-Sil, eluyendo con hexanos-acetato de etilo 7:3, produciendo 6-bromo-9a-etil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(2H)-ona (188 mg, contiene 14% del isómero 3-tosilo) y 6-bromo-9a-etil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (107 mg, contiene cantidades pequeñas del isómero 2-tosilo) en forma de sólidos.

5

Etapa 2

9a-etil-6-[4-(metoximetoxi)fenil]-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

10 Una mezcla de 6-bromo-9a-etil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (107 mg, 0,220 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) 12,7 mg, 0,011 mmoles) se trató con una solución de tributil[4-(metoximetoxi)fenil]estannano (103 mg, 0,241 mmoles) en tolueno anhidro (1,6 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno, se sonicó proporcionando una suspensión, después se agitó con calentamiento en un baño de aceite a 100°C durante 15 horas. Después se enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a vacío hasta un aceite
15 violeta (236 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre una columna Biotage 12M KP-Sil, eluyendo con hexanos - EtOAc 7:3, produciendo 9a-etil-6-[4-(metoximetoxi)fenil]-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (113 mg, 95% de rendimiento) en forma de una goma de color amarillo pálido.

20 Etapa 3

9a-etil-6-(4-hidroxifenil)-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

25 Una mezcla de 9a-etil-6-[4-(metoximetoxi)fenil]-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (113 mg, 0,208 mmoles) y metanol (5,2 ml) se sonicó proporcionando una suspensión. Se añadió gota a gota HCl acuoso 2 N (0,52 ml) y la mezcla resultante se agitó en un matraz tapado con un tapón y se calentó en un baño de aceite a 80°C. Después de 10 minutos, la suspensión dio paso a una solución de color amarillo pálido. Después de 45 minutos, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (10 ml), se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó
30 a vacío. El residuo oleoso se liofilizó en benceno proporcionando 9a-etil-6-(4-hidroxifenil)-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (95 mg, 92% de rendimiento) en forma de un sólido amorfo de color blanquecino.

Etapa 4

35

9a-etil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

40 Una solución de 9a-etil-6-(4-hidroxifenil)-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (95 mg, 0,19 mmoles), trifenilfosfina (150 mg, 0,57 mmoles) y piperidinaetanol (0,076 ml, 0,57 mmoles) en THF anhidro (1,5 ml) se enfrió en un baño de hielo, se colocó en una atmósfera de nitrógeno, y se agitó mientras una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (95%, 0,118 ml, 0,57 mmoles) en THF (0,4 ml) se añadía gota a gota durante 4 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora seguido de 5 horas a temperatura ambiente, después se evaporó a vacío hasta una goma de color amarillo (450 mg). El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna Biotage Flash 12M KP-Sil, eluyendo con MeOH al 5% en CH₂Cl₂, produciendo producto enriquecido (143 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. Este material se cristalizó en Et₂O proporcionando 9a-etil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7
45 (3H)-ona (94 mg, 81% de rendimiento) en forma de una goma de color amarillo pálido.

50 Etapa 5

Sal clorhidrato de 9a-etil-6-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

55 Una suspensión de 9a-etil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (82 mg, 0,134 mmoles) en EtOH (2,0 ml) se trató con hidróxido sódico acuoso 1 N (0,67 ml, 0,67 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora, después se trató con HOAc (0,05 ml), y se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (30 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío hasta una goma de transparente (73 mg). El análisis de RMN de este material mostró EtOTs y una mezcla 74:26 del material de partida N-tosilo al producto de destosilo.

60

Una solución de la goma anterior (73 mg) en EtOH (2,0 ml) se trató gota a gota con NaOH 1 N (0,67 ml) proporcionando una suspensión. Esta mezcla se agitó en un matraz tapado con un tapón en un baño de aceite a 60°C. Después de 5 minutos, la suspensión dio lugar a una solución amarilla. Después de 20 minutos la mezcla se retiró del baño de calentamiento, se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después se acidificó con HOAc (0,05 ml) y se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (30 ml) y salmuera (10 ml) más agua (5 ml). La fase de EtOAc se lavó con salmuera (10 ml) más NaHCO₃ acuoso al 5% (5 ml) seguido de salmuera (15 ml) sola, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío hasta una goma de color amarillo pálido (51 mg). El análisis de RMN de este material mostró EtOTs y una mezcla 87:6:7 del producto deseado y dos subproductos de N-etilo. La purificación

65

ES 2 265 453 T3

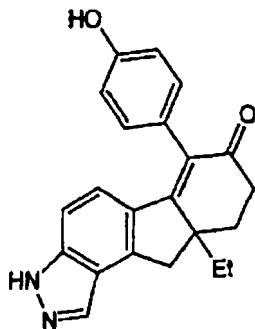
intentada de esta mezcla mediante cromatografía de fases preparativa (placa de gel de sílice GF de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollada con MeOH al 5% + Et₃N al 1% en EtOAc) proporcionó una mezcla de 86:7:7 (38 mg) del producto y los dos subproductos de N-etilo en forma de una goma de color amarillo pálido.

5 La mezcla se resolvió mediante HPLC preparativa usando una columna YMC-Pack ODS (100 x 20 mm de d. i., S-5 μ m, 120Å), un gradiente de disolvente de 80:20 A:B a 50:50 A:B en las que A es TFA al 0,1% en H₂O y B es TFA al 0,1% en MeCN, un caudal de 20 ml/min, y detección por UV a 254 nm. Se separaron un componente principal y dos secundarios. Las fracciones reunidas del pico principal se evaporaron a vacío produciendo la sal del ácido trifluoroacético de 9a-etil-6-{4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil}-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (32,3 mg) en
10 forma de una espuma de color amarillo pálido. Este material se repartió entre CH₂Cl₂ (2 ml) y NaHCO₃ acuoso al 5% (0,5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío proporcionando la forma de base libre del producto (25,4 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El aceite se recogió en Et₂O (1 ml) que contenía unas pocas gotas de EtOAc y la solución se trató con HCl 1 M en Et₂O (0,1 ml). El precipitado resultante se recogió, se lavó (H₂O), y se secó a vacío proporcionando la sal clorhidrato de 9a-etil-6-{4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil}-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (22,8 mg) en forma de un polvo de color
15 amarillo pálido.

¹H RMN (CD₃CN, 500 MHz) δ 0,89 (t, CH₂CH₃), 1,46, 1,83, y 2,05 (tres m a, CH₂(CH₂CH₂)₂N), 1,60 y 1,82 (dos m, CH₂CH₃), 2,18 y 2,37 (dos m, 9-CH₂), 2,44 y 2,67 (dos, ddd, 8-CH₂), 3,14 y 3,53 (dos m a, CH₂(CH₂CH₂)₂N), 3,15 y 3,35 (dos d, 10-CH₂), 3,38 (m, NCH₂CH₂O), 4,48 (m, NCH₂CH₂O), 6,37 (d, H-5), 6,7-7,2 (m a, C₆H₄), 7,13 (d, H-4), 8,07 (s, H-1), y 11,67 (s a, NH); espectro de masas m/z 456,4 (M + 1).

Ejemplo 10

25 *Síntesis de 9a-etil-6-(4-hidroxifenil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona*

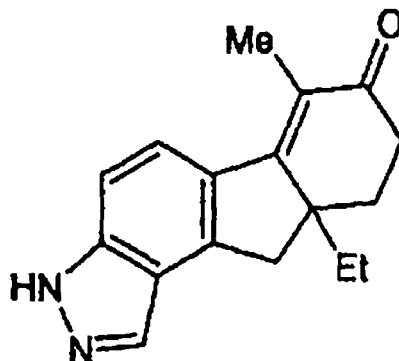


Una solución de 9a-etil-6-(4-hidroxifenil)-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (10,0 mg, 0,02 mmoles) en EtOH (0,4 ml) se trató con NaOH acuoso 1 N (0,1 ml). La solución de color amarillo-naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después se acidificó con HOAc (0,006 ml) y se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (5 ml) y agua (2 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío, y el residuo se liofilizó en benceno proporcionando un sólido amorfo de color blanquecino (7,8 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice de 0,025 x 20 x 20 cm que se desarrolló con EtOAc - hexanos 3:2. La banda visible principal UV a R_f 0,17-0,29 se extrajo con EtOAc y el disolvente se evaporó a vacío produciendo 9a-etil-6-(4-hidroxifenil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (6,2 mg, 90% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Una banda visible por UV secundaria a R_f 0,83-0,89 proporcionó EtOTs (1,3 mg) en forma de un aceite transparente.

55 ¹H RMN (10:1 de CDCl₃-CD₃OD, 500 MHz) δ 0,89 (t, CH₂CH₃), 1,63 y 1,9 (dos m, CH₂CH₃), 2,16 y 2,37 (dos m, 9-CH₂), 2,58 y 2,70 (dos m, 8-CH₂), 2,95 y 3,28 (dos d, 10-CH₂), 6,45 (d, H-5), 6,7-7,2 (m a, C₆H₄), 7,02 (d, H-4), y 8,02 (s, H-1); ¹³C RMN (10:1 CDCl₃-CD₃OD, 125 MHz) δ 9,7, 30,9, 31,0, 33,7, 41,2, 47,8, 109,0, 115,8, 120,1, 124,9, 126,8, 128,2, 130,0, 131,2, 133,6, 141,2, 142,8, 156,0, 169,3, y 199,1; espectro de masas m/z 345,4 (M + 1).

Ejemplo 11

Síntesis de 9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona



Etapa 1

9a-etil-6-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(2H)-ona y 9a-etil-6-metil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Una mezcla 57:43 (37 mg, 0,0762 mmoles) de 6-bromo-9a-etil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(2H)-ona y 6-bromo-9a-etil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona se recogió en tolueno anhidro (1,17 ml, 0,065 M) y 1,0 ml de esta solución se añadió a 5-metil-1-aza-5-estannabicyclo[3.3.3]undecano (17,5 mg, 0,064 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (7,5 mg, 0,0065 mmoles). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno, después se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se enfrió en un baño de hielo y se filtró retirando el precipitado de 5-bromo-1-aza-5-estannabicyclo[3.3.3]undecano. El filtrado se evaporó a vacío hasta un aceite de color ámbar oscuro (41,7 mg). Este material se purificó mediante cromatografía sobre una columna Biotage Flash 12S KP-Sil, eluyendo con 7:3 hexanos - EtOAc, produciendo una mezcla (22,1 mg, al 69% rendimiento) de 9a-etil-6-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona y 9a-etil-6-metil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(2H)-ona en forma de un aceite de color amarillo.

El 5-metil-1-aza-5-estannabicyclo[3.3.3]undecano usado en esta etapa se preparó como sigue. Una suspensión de 5-cloro-1-aza-5-estannabicyclo[3.3.3]undecano (29,4 mg, 0,1 mmoles) en THF anhidro (0,5 ml) se enfrió en un baño de iPrOH-hielo seco (-45°C) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno mientras que se añadía gota a gota MeLi 1,4 M en Et₂O (0,10 ml, 0,14 mmoles) mediante una jeringa. Aproximadamente dos minutos después de la adición, la suspensión pasó a una solución transparente. La solución se agitó en nitrógeno con calentamiento gradual hasta 0°C durante 2 horas, después se diluyó con Et₂O hasta 8 ml, se lavó con agua (3 ml), fosfato 1 M, pH 3, agua (3 ml), y salmuera (3 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío produciendo 5-metil-1-aza-5-estannabicyclo[3.3.3]undecano (22,8 mg, 83% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2

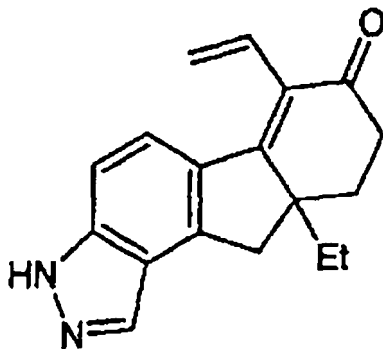
9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Una suspensión de los productos de n-tosilo de la etapa 1 (22,1 mg, 0,0526 mmoles) en EtOH (1,0 ml) se trató con NaOH acuoso 5 N (0,053 ml, 0,265 mmoles) y la mezcla se agitó a mano durante aproximadamente un minuto proporcionando una solución de color amarillo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se acidificó con HOAc (0,020 ml) y se evaporó a vacío. El residuo en EtOAc (5 ml) se lavó con agua (2 ml), NaHCO₃ al 5% (2 ml) y salmuera (2 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío produciendo un aceite de color amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa Gf de gel de sílice de 0,5 x 20 x 20 usando hexanos - EtOAc 7:3 como el disolvente de desarrollo. La banda principal visible por UV a R_f 0,08-0,19 se eluyó con EtOAc y el disolvente se evaporó a vacío proporcionando una goma. Este material se agitó con benceno produciendo 9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (13,8 mg, 86% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino después de la evaporación del disolvente. El análisis de RMN reveló que el producto se aisló en forma de un solvato en hemi benceno.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,87 (t, CH_2CH_3), 1,52 y 1,69 (dos m, CH_2CH_3), 2,07 y 2,33 (dos m, 9- CH_2), 2,16 (s, 6- CH_3), 2,51 y 2,62 (dos ddd, 8- CH_2), 2,94 y 3,28 (dos d, 10- CH_2), 7,36 (s, PhH solvato), 7,46 (d, H-4), y 8,12 (s, H-1).

Ejemplo 12

Síntesis de 9a-etil-6-vinil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona



Etapla 1

9a-etil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-vinil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(2H)-ona y 9a-etil-6-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-vinil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Una mezcla (150 mg, 0,31 mmoles) de 6-bromo-9a-etil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(2H)-ona y 6-bromo-9a-etil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona se disolvió en tolueno anhidro (3,1 ml) y la solución se trató con tributil(vinil)estaño (0,180 ml, 0,62 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (44 mg, 0,062 mmoles). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno, después se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre tres placas GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con EtOAc al 5% en CH_2Cl_2 . Las bandas del producto se extrajeron con EtOAc y los extractos se evaporaron a vacío produciendo una mezcla (143 g) de 9a-etil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-vinil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(2H)-ona y 9a-etil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-vinil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona en forma de un aceite.

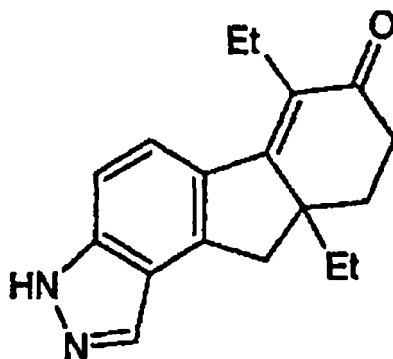
Etapla 2

9a-etil-6-vinil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

La mezcla de los productos de N-tosilo de la etapa 1 (143 mg) se disolvió en etanol (2,5 ml) y la solución se diluyó con agua (0,25 ml) e hidróxido sódico acuoso 5 N (0,186 ml, 0,93 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre dos placas GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con MeOH al 5% en CH_2Cl_2 . Las bandas del producto se extrajeron con MeOH al 10% en CH_2Cl_2 , los extractos se evaporaron a vacío, y el residuo se liofilizó en benceno produciendo 9a-etil-6-vinil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (66 mg, 76% de rendimiento durante dos etapas) en forma de un sólido amorfo.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,88 (t, CH_2CH_3), 1,55 y 1,73 (dos m, CH_2CH_3), 2,11 y 2,34 (dos ddd, 9- CH_2), 2,55 y 2,65 (dos ddd, 8- CH_2), 2,98 y 3,30 (dos d, 10- CH_2), 5,58 y 5,81 (dos dd, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,61 (dd, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,45 (d, H-4), 7,96 (d, H-5), 8,17 (s, H-1), y 10,2 (s a, NH).

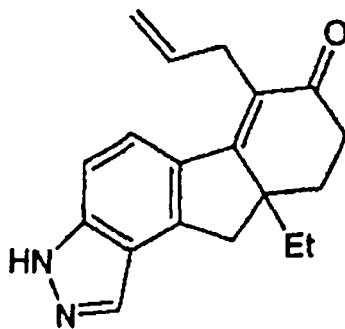
Ejemplo 13

Síntesis de 6,9a-dietil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Una mezcla de 9a-etil-6-vinil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (aprox. 30 mg), paladio al 10% sobre carbono (30 mg), y etanol (3 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de celita y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se liofilizó en benceno proporcionando 6,9a-dietil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona en forma de un sólido amorfo.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,86 (t, 9a-CH₂CH₃), 1,15 (t, 6-CH₂CH₃), 1,54 y 1,68 (dos m, 9a-CH₂CH₃), 2,06 y 2,32 (dos ddd, 9-CH₂), 2,49 y 2,60 (dos ddd, 8-CH₂), 2,58 y 2,73 (dos d, 6-CH₂CH₃), 2,95 y 3,28 (dos, d, 10-CH₂), 7,48 (d a, H-4), 7,78 (d, H-5), y 8,15 (s a, H-1).

Ejemplo 14

Síntesis de 6-alil-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Etapa 1

6-alil-9a-etil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(2H)-ona y 6-alil-9a-etil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Una mezcla (100 mg, 0,206 mmoles) de 6-bromo-9a-etil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(2H)-ona y 6-bromo-9a-etil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona se disolvió en tolueno anhidro (2,0 ml) y la solución se trató con alitributilestano (0,128 ml, 0,412 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (29 mg, 0,041 mmoles). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno, después se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre tres placas GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con EtOAc al 5% en CH₂Cl₂. Las bandas del producto se extrajeron con EtOAc, los extractos se evaporaron a vacío, y el residuo se liofilizó en benceno produciendo una mezcla (69 g) de 6-alil-9a-etil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(2H)-ona y 6-alil-9a-etil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona.

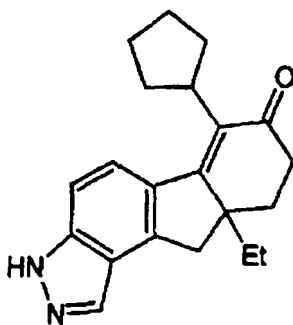
Etapa 2

6-alil-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

La mezcla de los productos de N-tosilo de la etapa 1 (69 mg) se disolvió en etanol (3,0 ml) y la solución se diluyó con agua (0,10 ml) e hidróxido sódico acuoso 5 N (0,103 ml, 0,515 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml) que contenía HCl acuoso 2 N (1 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. La banda del producto se extrajeron con MeOH al 10% en CH₂Cl₂, los extractos se evaporaron a vacío, y el residuo se liofilizó en benceno produciendo 6-alil-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (39 mg) en forma de un sólido amorfo.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,90 (t, CH₂CH₃), 1,59 y 1,75 (dos m, CH₂CH₃), 2,11 y 2,36 (dos ddd, 9-CH₂), 2,53 y 2,65 (dos ddd, 8-CH₂), 2,96 y 3,30 (dos d, 10-CH₂), 3,23 y 3,55 (dos m, CH₂CH=CH₂), 5,03-5,09 (m, CH=CH₂), 6,03 (m, CH=CH₂), 7,42 (d, H-4), 7,73 8d, H-5), 8,12 (s, H-1), y 10,21 (s a, NH).

Ejemplo 15

Síntesis de 6-ciclopentil-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Etapa 1

6-(2-ciclopenten-1-il)-9a-etil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(2H)-ona y 6-(2-ciclopenten-1-il)-9a-etil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Una mezcla (25 mg, 0,056 mmoles) de 6-bromo-9a-etil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(2H)-ona y 6-bromo-9a-etil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona se disolvió en 1,4-dioxano anhidro (0,5 ml) y la solución se trató con ciclopenteno (0,049 ml, 0,56 mmoles), trietilamina (0,039 ml, 0,28 mmoles), y bis(acetato)bis(trifenilfosfina)paladio (II) (21 mg, 0,028 mmoles). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 3 días. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se pasó a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se evaporó a vacío proporcionando una mezcla bruta de 6-(2-ciclopenten-1-il)-9a-etil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(2H)-ona y 6-(2-ciclopenten-1-il)-9a-etil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona.

Etapa 2

6-(2-ciclopenten-1-il)-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

La mezcla de los productos de N-tosilo de la etapa 1 se disolvió en etanol (0,5 ml) y la solución se diluyó con hidróxido sódico acuoso 2,5 N (0,05 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se diluyó con CH₂Cl₂ y se secó sobre MgSO₄. La solución de CH₂Cl₂ se filtró a través de un lecho de gel de sílice y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con EtOAc - hexanos 1:1. La banda del producto visible por UV se extrajo con EtOAc y los extractos se evaporaron a vacío proporcionando 6-(2-ciclopenten-1-il)-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona en forma de una mezcla de diastereómeros.

Etapa 3

6-ciclopentil-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Una mezcla de 6-(2-ciclopenten-1-il)-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (4,5 mg), paladio al 10% sobre carbono (4,5 mg), y etanol (1 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente

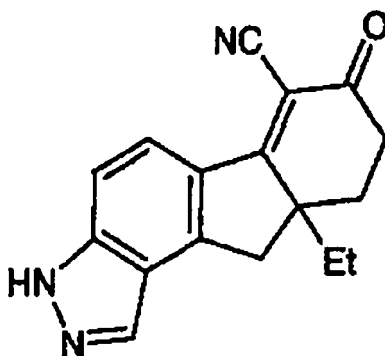
ES 2 265 453 T3

durante 6 horas. La mezcla se filtró a través un lecho de gel de celita que se enjuagó con etOAc. El filtrado se evaporó a vacío produciendo 6-ciclopentil-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (4 mg) en forma de un aceite.

- ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,84 (t, CH₂CH₃), 1,36-1,71 y 1,82-2,11 (dos m, CH₂CH₃, cuatro ciclopentil CH₂, uno de 9-CH₂), 2,36 (m, uno de 9-CH₂), 2,47 (m, 8-CH₂), 2,96 y 3,23 (dos d, 10-CH₂), 3,36 (m, ciclopentil CH), 7,44 (d, H-4), 7,72 (d, H-5), y 8,14 (s a, H-1); espectro de masas m/z 321,2 (M + 1).

Ejemplo 16

Síntesis de 6-ciano-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

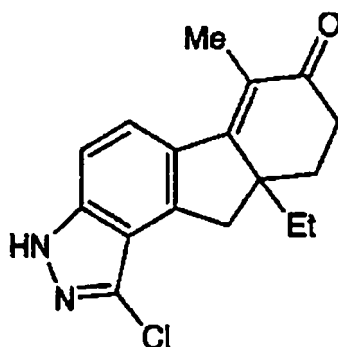


- Una mezcla de 6-bromo-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (200 mg, 0,60 mmoles), cianuro de cobre (I) (200 mg, 2,23 mmoles), y N,N-dimetilacetamida anhidra (2 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó en una baño de aceite a 160°C durante 20 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc (75 ml) y agua (75 ml) que contenía HCl 2 N (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (4 x 75 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío hasta un aceite (109 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. La banda del producto se extrajo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂, los extractos se evaporaron a vacío, y el residuo se liofilizó en benceno proporcionando 6-ciano-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona en forma de un sólido amorfo de color beige.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,93 (t, CH₂CH₃), 1,60-1,78 (dos m, CH₂CH₃), 2,11 y 2,42 (dos ddd, 9-CH₂), 2,66 (m, 8-CH₂), 3,02 y 3,41 (dos d, 10-CH₂), 7,58 (d, H-4), 8,27 (s a, H-1), y 8,45 (d, H-5).

Ejemplo 17

Síntesis de 1-cloro-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

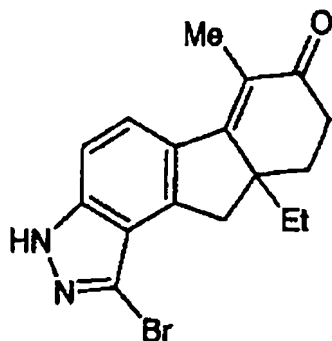


- Una solución de 9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (20 mg, 0,075 mmoles) en etanol (0,38 ml) se trató con hidróxido sódico acuoso 5 N (0,018 ml, 0,09 mmoles) y N-clorosuccinimida (10 mg, 0,075 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se repartió entre EtOAc (5 ml) y agua (5 ml) que contenía HCl 2 N (0,5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. La banda del producto visible por UV se extrajo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ (10 ml), los extractos se evaporaron a vacío, y el residuo se liofilizó en benceno (3 ml) proporcionando 1-cloro-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (12 mg, 53% de rendimiento) en forma de un sólido amorfo.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,89 (t, CH_2CH_3), 1,53-1,69 (dos m, CH_2CH_3), 2,07 y 2,34 (dos ddd, 9- CH_2), 2,16 (m, 6- CH_3), 2,53 y 2,63 (dos d, 8- CH_2), 3,02 y 3,56 (dos d, 10- CH_2), 7,42 (d, H-4) y 7,84 (d, H-5).

Ejemplo 18

Síntesis de 1-bromo-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

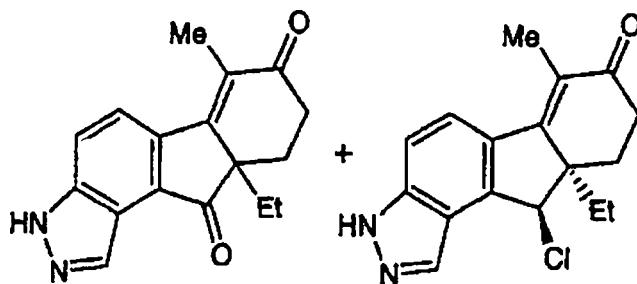


Una solución de 9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (100 mg, 0,375 mmoles) en etanol (2 ml) se trató con hidróxido sódico acuoso 5 N (0,152 ml, 0,76 mmoles) y bromo (0,021 ml, 0,41 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 minutos, se trató con bromo adicional (0,003 ml, 0,06 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml) que contenía HCl acuoso 2 N (2 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con MeOH al 5% en CH_2Cl_2 . Las bandas del producto visible por UV se extrajeron con MeOH al 10% en CH_2Cl_2 , los extractos se evaporaron a vacío, y el residuo se liofilizó en benceno (3 ml) produciendo 1-bromo-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (50 mg, 39% de rendimiento) en forma de un sólido amorfo.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,89 (t, CH_2CH_3), 1,53-1,68 (dos m, CH_2CH_3), 2,07 y 2,35 (dos ddd, 9- CH_2), 2,15 (m, 6- CH_3), 2,52 y 2,62 (dos d, 8- CH_2), 3,04 y 3,63 (dos d, 10- CH_2), 7,42 (d, H-4) y 7,84 (d, H-5).

Ejemplo 19

Síntesis de 9a-etil-6-metil-9,9a-dihidroindeno[2,1-e]indazol-7,10(3H,8H)-diona y (rac)-(9aR,10R)-10-cloro-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona



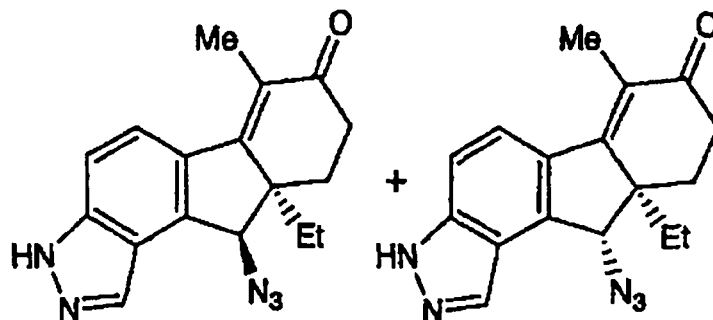
Una mezcla de 9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (26 mg, 0,10 mmoles), N-clorosuccinimida (16 mg, 0,12 mmoles) y diclorometano (0,25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20,5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (6 ml), se lavó con agua (4 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó a vacío hasta un aceite (22 mg). La mezcla de producto bruto se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con EtOAc al 25% en CH_2Cl_2 . Dos bandas visibles de UV se retiraron, se extrajeron por separado con EtOAc, y los extractos se concentraron a vacío. La banda que se movía más lentamente produjo 9a-etil-6-metil-9,9a-dihidroindeno[2,1-e]indazol-7,10(3H,8H)-diona (4,6 mg) y la fase que se mueve más rápido proporcionó (rac)-(9aR,10R)-10-cloro-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (4,5 mg).

Producto 10 ceto: ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,77 (t, CH_2CH_3), 1,81 y 1,98 (dos m, CH_2CH_3), 1,98 y 2,43 (dos ddd, 9- CH_2), 2,26 (m, 6- CH_3), 2,62 y 2,76 (dos d, 8- CH_2), 7,92 (d, H-4 ó H-5), 8,02 (d, H-5 ó H-4), y 8,66 (s, H-1); espectro de masas m/z 281,4 (M + 1).

Producto 10 cloro: ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,94 (t, CH_2CH_3), 1,49 y 1,87 (dos m, CH_2CH_3), 2,16 (m, uno de 9- CH_2), 2,19 (s, 6- CH_3), 2,58-2,67 (m, uno de 9- CH_2 y 8- CH_2), 5,52 (s, H-10), 7,60 (d, H-4), 7,82 (d, H-5, y 8,29 (d, H-1); espectro de masas m/z 301,2 ($M + 1$).

5 Ejemplo 20

Síntesis de (rac)-(9aR,10r)-10-azido-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona y (rac)-(9aR,10s)-10-azido-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona



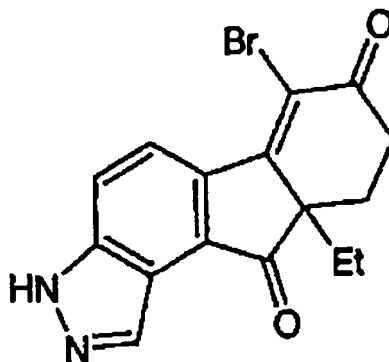
Una mezcla de 9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (104 mg, 0,40 mmoles), N-clorosuccinimida (64 mg, 0,48 mmoles) y diclorometano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno y el (rac)-(9aR,10R)-10-cloro-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona bruto así formado se disolvió inmediatamente en N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml). La mitad de esta solución se trató con azida sódica (16 mg, 0,24 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 67 horas y después se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 1,5 horas. Después de enfriar la mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (5 x 10 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con EtOAc al 20% en CH_2Cl_2 . La banda visible por UV se extrajo con EtOAc, y los extractos se evaporaron a vacío produciendo una mezcla 9:1 (10,5 mg) de (rac)-(9aR,10R)-10-azido-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona y (rac)-(9aR,10S)-10-azido-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,92 (t, CH_2CH_3), 1,45 y 1,79 (dos m, CH_2CH_3), 2,16 y 2,41 (dos ddd, 9- CH_2), 2,18 (s, 6- CH_3), 2,61 y 2,66 (m, 8- CH_2), 4,86 (s, H-10), 7,64 (d, H-4), 7,85 (d, H-5), y 8,27 (s, H-1); espectro de masas m/z 308,4 ($M + 1$).

El isómero secundario mostró resonancias a δ 0,59 (t, CH_2CH_3), 2,16 (s, 6- CH_3), 5,07 (s, 10-H), 7,56 (d, H-4), 7,77 (d, H-5), y 8,35 (s, H-1) en el espectro de ^1H RMN.

45 Ejemplo 21

Síntesis de 6-bromo-9a-etil-9,9a-dihidroindeno[2,1-e]indazol-7,10(3H,8H)-diona



Una mezcla de 6-bromo-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (31 mg, 0,094 mmoles), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (674 mg, 0,248 mmoles), agua (1 ml), y MeCN (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16,8 horas. La mezcla después se agitó con calentamiento a 50°C (temperatura del baño de aceite) durante una hora seguido de calentamiento a 80°C durante una hora. La mezcla se sonicó brevemente para dispersar el $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ y después se agitó con calentamiento a 80°C durante 3,5 horas adicionales. después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se

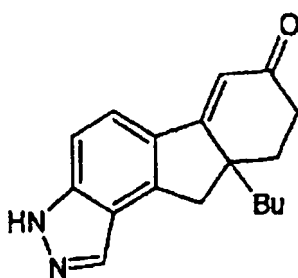
ES 2 265 453 T3

repartió entre EtOAc (30 ml), y agua (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó a vacío hasta un aceite (20 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice de 0,05 x 20 x 20 cm, desarrollando con hexanos - EtOAc 1:1. La banda del producto visible por UV se extrajo con EtOAc y el eluyente se evaporó a vacío proporcionando 6-bromo-9a-etil-9,9a-dihidroindeno[2,1-e]indazol-7,10(3H,8H)-diona (5,0 mg). Dos bandas visibles de UV secundarias proporcionaron muestras de 6-bromo-9a-etil-10-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (2,1 mg) y 9-bromo-5a-etil-6,7-dihidroisocromeno[3,4-e]indazol-5,8-(1H,5aH)-diona (3,7 mg, asignación tentativa).

Producto 10 ceto: ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,80 (t, CH_2CH_3), 1,90 y 2,03 (dos c d, CH_2CH_3), 2,08 y 2,48 (dos ddd, 9- CH_2), 2,84 y 2,95 (dos ddd, 8- CH_2), 7,97 (dd, H-4), 8,68 (d, H-1), 8,86 (d, H-5), y 10,72 (s a, NH); espectro de masas m/z 345,0 y 347,0 (M + 3).

Ejemplo 22

Síntesis de 9a-butil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona



Etapas 1

5-(acetilamino)-2-butyl-1-indanona

Se añadió hidróxido de potasio (85%, 14 mg, 0,21 mmoles) a una mezcla de 5-(acetilamino)-1-indanona (200 mg, 1,05 mmoles) y butiraldehído (0,141 ml, 1,57 mmoles) en etanol (1 ml). La suspensión rápidamente dio paso a una solución. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se trató con paladio al 10% sobre carbono (20 mg), se colocó en una atmósfera de hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío hasta un residuo oleoso. Este material se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre tres placas GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm desarrollando con MeOH al 5% en CH_2Cl_2 . La banda del producto visible por UV se eluyó con MeOH al 10% en CH_2Cl_2 y el eluyente se evaporó a vacío proporcionando 5-(acetilamino)-2-butyl-1-indanona (151 g, 59% de rendimiento) en forma de un aceite.

Etapas 2

5-(acetilamino)-4-bromo-2-butyl-1-indanona

Una solución de 5-(acetilamino)-2-butyl-1-indanona (1,19 g, 4,85 mmoles) y N-bromosuccinimida (0,95 g, 5,34 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidro (4,85 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó en un baño de aceite a 60°C durante 2,5 horas. La mezcla se evaporó a vacío hasta un residuo que se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó a vacío hasta un sólido. Este material se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice 60 EM (columna de malla 230-400, 2,75 x 27 cm), eluyendo con EtOAc al 5% en CH_2Cl_2 . Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a vacío proporcionando 5-(acetilamino)-4-bromo-2-butyl-1-indanona (0,836 g, 56% de rendimiento) en forma de un sólido.

Etapas 3

5-(acetilamino)-2-butyl-4-metil-1-indanona

Una solución de 5-(acetilamino)-4-bromo-2-butyl-1-indanona (836 mg, 2,7 mmoles), trifenilfosfina (142 mg, 0,54 mmoles), cloruro de litio (315 mg, 7,43 mmoles), tetrametilestano (0,750 ml, 5,4 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (142 mg, 0,2 mmoles), y N,N-dimetilformamida anhidra (14 ml) se purgó con nitrógeno y después se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 16,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml), y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó a vacío hasta un sólido (720 mg). Una muestra de 420 mg del producto bruto se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre cuatro placas GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm que se desarrollaron dos veces con EtOAc al 25% en CH_2Cl_2 . La banda del producto visible por UV se extrajo con EtOAc y los extractos se evaporaron a vacío

ES 2 265 453 T3

proporcionando 5-(acetilamino)-2-butil-4-metil-1-indanona (300 mg, 74% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 4

5-(acetilamino)-2-butil-4-metil-2-(3-oxobutil)-1-indanona

Una suspensión de 5-(acetilamino)-2-butil-4-metil-1-indanona (300 mg, 1,16 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml) se trató con metil vinil cetona (0,116 ml, 1,39 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,035 ml, 0,232 mmoles). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la suspensión pesada dio paso a una solución. Después de 18 horas, la mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml) que contenía HCl acuoso 2 N (2 ml). La parte orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío proporcionando 5-(acetilamino)-2-butil-4-metil-2-(3-oxobutil)-1-indanona (400 mg) bruta en forma de un aceite. El espectro de ¹H RMN de este material reveló que el producto acompañado por los derivados de N-(3-oxobutilo) de tanto del material de partida como el producto.

Etapa 5

7-(acetilamino)-9a-butil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

La mezcla del producto (400 mg, aprox. 1,16 mmoles) de la etapa 4 se disolvió en tolueno (2,5 ml) y la solución se trató con pirrolidina (0,097 ml, 1,16 mmoles) y ácido acético (0,066 ml, 1,16 mmoles). La mezcla se agitó y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml) que contenía HCl acuoso 2 N (3 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml), NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío hasta un aceite (220 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre dos placas GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. La banda del producto visible por UV se eluyó con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ y el eluyente se evaporó a vacío proporcionando 7-(acetilamino)-9a-butil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (75 mg, 21% de rendimiento en dos etapas) en forma de un aceite.

Etapa 6

7-amino-9a-butil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Una mezcla de 7-(acetilamino)-9a-butil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (75 mg, 0,24 mmoles), etanol (1 ml), hidróxido sodico acuoso 5 N (0,10 ml, 0,5 mmoles), y agua (0,25 ml) se agitó y se calentó en un baño de aceite a 90°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml) que contenía HCl acuoso 2 N (0,25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío hasta un aceite. Este material se liofilizó en benceno (2 ml) produciendo 7-amino-9a-butil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (60 mg, 92% de rendimiento) en forma de un sólido amorfo.

Etapa 7

Hexafluorofosfato de 9a-butil-8-metil-3-oxo-2,3,9,9a-tetrahidro-1H-fluoren-7-diazonio

Una solución de 7-amino-9a-butil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (20 mg, 0,074 mmoles) en ácido acético (0,25 ml) se trató con HCl acuoso 2 N (0,25 ml) y la solución oscura resultante se enfrió en un baño de hielo. Después de 3 minutos, se añadió nitrito de sodio (5,6 mg, 0,082 mmoles) y la solución oscura se agitó a 0°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se trató después con hexafluorofosfato de potasio 0,543 M (0,273 ml, 0,148 mmoles) proporcionando un precipitado gomoso. Se centrifugó la mezcla y la parte insoluble se lavó con agua fría (2 x 4 ml) y se secó a vacío proporcionando hexafluorofosfato de 9a-butil-8-metil-3-oxo-2,3,9,9a-tetrahidro-1H-fluoren-7-diazonio en forma de un semisólido.

Etapa 8

9a-butil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

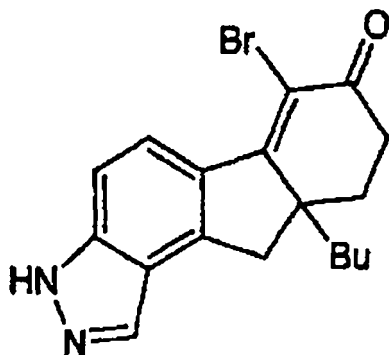
La sal de diazonio bruta de la etapa 7 se disolvió en cloroformo-d (CDCl₃, 1,0 ml) y la solución se trató con acetato de potasio (15 mg, 0,148 mmoles) y dibenzo-18-corona-6 (2,7 mg, 0,0074 mmoles). La suspensión oscura resultante se sonicó durante un minuto, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml) que contenía HCl acuoso 2 N (1 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice 0,05 x 20 x 20 cm que se desarrolló con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. La banda del producto visible por UV se extrajo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ y los extractos se evaporaron a vacío proporcionando 9a-butil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (6,7 mg).

ES 2 265 453 T3

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 0,77 (t, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,09-1,29 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,41 y 1,64 (dos m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,99 y 2,25 (dos ddd, 9-CH₂) 2,30 y 2,52 (dos ddd, 8-CH₂), 2,91 y 3,30 (dos d, 10-CH₂), 6,19 (s, H-6), 7,49 (d, H-4 o H-5), 7,66 (d, H-5 o H-4), 8,19 (s, H-1), y 13,40 (s a, NH).

5 Ejemplo 23

Síntesis de 6-bromo-9a-butil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona



25 Etapa 1

7-(acetilamino)-4-bromo-9a-butil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

30 Se añadieron bicarbonato de sodio (32 mg, 0,384 mmoles) y bromo (6,6 µl, 0,128 mmoles) a una suspensión de 7-(acetilamino)-9a-butil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (40 mg, 0,128 mmoles) en tetracloruro de carbono (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y Na₂S₂O₃. La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío hasta un aceite. El espectro de ¹H RMN de este material mostró material de partida y producto. El aceite se recogió en tetracloruro de carbono (1 ml) y diclorometano (0,5 ml), se trató con bicarbonato de sodio (32 mg, 0,384 mmoles) y bromo (3 µl, 0,058 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. El procesamiento como se ha descrito anteriormente proporcionó un aceite que se liofilizó en benceno (3 ml) produciendo 7-(acetilamino)-4-bromo-9a-butil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (50 mg) en forma de un sólido amorfo.

40 Etapa 2

7-amino-4-bromo-9a-butil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

45 Una mezcla de 7-(acetilamino)-4-bromo-9a-butil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona bruta (50 mg), etanol (1,75 ml), agua (0,25 ml), y NaOH acuoso 5 N (0,1 ml) se agitó y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 3,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) se lavó con agua (20 ml) que contenía HCl acuoso 2 N (0,25 ml), y se lavó con salmuera (10 ml). Los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con EtOAc (10 ml). La solución en EtOAc combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío hasta un aceite (44 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm, que se desarrolló con EtOAc al 10% en CH₂Cl₂. La banda del producto visible por UV se extrajo con EtOAc, los extractos se evaporaron a vacío, y el residuo se liofilizó en benceno produciendo 7-amino-4-bromo-9a-butil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (20 mg) en forma de un sólido amorfo.

55 Etapa 3

Hexafluorofosfato de 4-bromo-9a-butil-8-metil-3-oxo-2,3,9,9a-tetrahidro-1H-fluoren-7-diazonio

60 Se añadió nitrito de sodio (3,3 mg, 0,047 mmoles) a una suspensión enfriada por hielo de 7-amino-4-bromo-9a-butil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (15 mg, 0,043 mmoles) en ácido acético (0,3 ml) y HCl acuoso 2 N (0,2 ml). Después de agitar durante 2 minutos a 0°C, la suspensión pasó a una solución de color amarillo. Después de agitar durante 45 minutos adicionales a 0°C, la solución se trató con hexafluorofosfato de potasio 0,543 M (0,160 ml, 0,086 mmoles) y agua enfriada con hielo (1 ml). El precipitado que se formó se recogió por centrifugación, se lavó con agua fría (2 x 3 ml), y se secó a vacío proporcionando hexafluorofosfato de 4-bromo-9a-butil-8-metil-3-oxo-2,3,9,9a-tetrahidro-1H-fluoren-7-diazonio bruto.

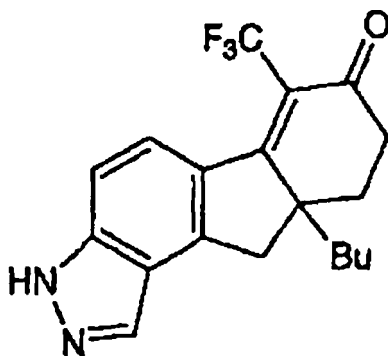
Etapa 4

6-bromo-9a-butil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

La sal de diazonio bruta de la etapa 3 se disolvió en cloroformo-d (CDCl_3 , 1,0 ml) y la solución se trató con acetato de potasio (8,5 mg, 0,086 mmoles) y dibenzo-18-corona-6 (0,7 mg, 0,002 mmoles). La suspensión resultante se sonicó durante un minuto y se agitó a temperatura ambiente durante 130 minutos. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice 0,05 x 20 x 20 cm que se desarrolló con MeOH al 5% en CH_2Cl_2 . La banda del producto visible por UV se extrajo con MeOH al 10% en CH_2Cl_2 , los extractos se evaporaron a vacío, y el residuo se liofilizó en benceno (3 ml) produciendo 6-bromo-9a-butil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (8,5 mg) en forma de un sólido amorfo.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 0,76 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,07-1,26 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,41 y 1,67 (dos m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,14 y 2,24 (dos ddd, 9- CH_2) y 2,59 y 2,79 (dos ddd, 8- CH_2), 3,04 y 3,36 (dos d, 10- CH_2), 7,58 (d, H-4), 8,27 (s, H-1), 8,45 (d, H-5), y 13,49 (s a, NH).

Ejemplo 24

Síntesis de 9a-butil-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Etapa 1

7-(acetilamino)-9a-butil-8-metil-4-trifluorometil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Se recogieron 7-(acetilamino)-4-bromo-9a-butil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (500 mg, 1,29 mmoles) y yoduro de cobre (I) (294 mg, 1,54 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (25,8 ml). La mezcla resultante se colocó en una atmósfera de N_2 , se trató con (fluorosulfonil)difluoroacetato de metilo (1,2 ml, 9,42 mmoles), y después se agitó con calentamiento en un baño de aceite a 80°C durante 7 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, al mezcla se filtró. El filtrado se lavó con agua (5 x 200 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a vacío hasta un aceite de color naranja (0,7 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 EM (columna de malla 230-400, 2,5 x 20 cm), eluyendo con CH_2Cl_2 (fracciones de 32 x 8 ml) seguido de EtOAc al 20% en CH_2Cl_2 (fracciones 28 x 8 ml). Las fracciones que contenía el producto se combinaron y se evaporaron a vacío produciendo 7-(acetilamino)-9a-butil-8-metil-4-trifluorometil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (230 mg) en forma de un aceite.

Etapa 2

7-amino-9a-butil-8-metil-4-trifluorometil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Se trató una solución de 7-(acetilamino)-9a-butil-8-metil-4-trifluorometil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (210 mg) en EtOH (7,6 ml) se trató con agua (2 ml) y HCl concentrado (1 ml). La solución resultante se agitó y se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 2,4 horas. después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró para retirar un precipitado sólido. El sólido se enjuagó con EtOH (0,5 ml) y se secó a vacío proporcionando un sólido de color naranja (87 mg). Este material se identificó como la sal de HCl del producto deseado. El filtrado y lavados se añadieron a EtOAc (20 ml), se lavaron con NaHCO_3 acuoso (20 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron a vacío hasta un aceite (104 mg). Este material se purificó directamente mediante cromatografía de fases preparativa (PLC) sobre una placa GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm que se desarrolló con MeOH al 5% en CH_2Cl_2 . La banda del producto visible por UV se eluyó con MeOH al 10% en CH_2Cl_2 y el eluyente se evaporó a vacío proporcionando la base libre del producto.

La sal de HCl (87 mg) descrita anteriormente se repartió entre EtOAc (10 ml) y NaHCO_3 (10 ml). La fase de EtOAc se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó a vacío proporcionando la base libre del producto (80 mg) en forma de un aceite. Este material se combinó con la base libre aislada después de PLC y

ES 2 265 453 T3

la combinación se liofilizó en benceno produciendo 7-amino-9a-butil-8-metil-4-trifluorometil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (136 mg) en forma de un sólido amorfo, de color naranja.

Etapa 3

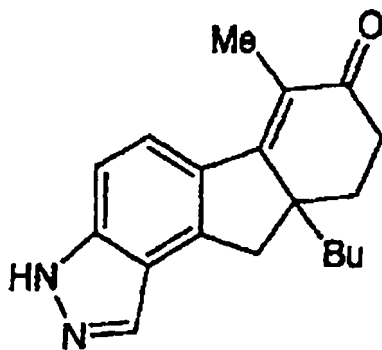
9a-butil-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Una solución de 7-amino-9a-butil-8-metil-4-trifluorometil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (50 mg, 0,148 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (0,74 ml) se enfrió en un baño de hielo-acetonitrilo (aprox. -30°C). La solución fría se trató con tetrafluoroborato de nitrosonio (17,7 mg, 0,151 mmoles) y la mezcla se agitó en el frío durante 55 minutos. La mezcla de reacción se trató con KOAc (29 mg, 0,296 mmoles) y dibenzo-18-corona-6 (2,7 mg, 0,0074 mmoles) y después se agitó con calentamiento gradual desde -25°C a 0°C durante 25 minutos. La mezcla se retiró del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó a vacío hasta un aceite de color naranja (57 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm que se desarrolló con EtOAc al 10% en CH_2Cl_2 . La banda del producto se eluyó con EtOAc, el eluyente se evaporó a vacío, y el residuo se liofilizó en benceno produciendo 9a-butil-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (20 mg) en forma de un sólido amorfo.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,81 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,16-1,26 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,33 y 1,60 (dos m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,15 y 2,32 (dos ddd, 9- CH_2), 2,55-2,67 (m, 8- CH_2), 3,07 y 3,32 (dos d, 10- CH_2), 7,45 (d, H-4), 7,48 (c d, H-5), 8,15 (s, H-1), y 10,31 (s a, NH); espectro de masas m/z 349,2 ($M + 1$).

Ejemplo 25

Síntesis de 9a-butil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona



Etapa 1

5-[N-(3-oxopentil)acetilamino]-2-butil-4-metil-2-(3-oxopentil)-1-indanona

Una suspensión de (5-acetilamino)-2-butil-4-metil-1-indanona (169 mg, 0,65 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (1,3 ml) se trató con etil vinil cetona (EVK, 0,078 ml, 0,78 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,0194 ml, 0,13 mmoles). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó en una baño de aceite a 60°C . Después de 5 minutos, la suspensión pasó a una solución. Después de 18,7 horas, la mezcla se trató con EVK adicional (0,078 ml, 0,78 mmoles) y DBU (0,02 ml, 0,13 mmoles) y después se calentó a 60°C durante 4 horas adicionales. La mezcla de reacción que contiene el producto 5-[N-(3-oxopentil)acetilamino]-2-butil-4-metil-2-(3-oxopentil)-1-indanona, se enfrió hasta temperatura ambiente y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2

7-[N-(3-oxopentil)acetilamino]-9a-butil-4,8-dimetil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

La mezcla de reacción de la etapa 1 se diluyó con ácido acético (3 ml) y HCl acuoso 6 N (3 ml) y la mezcla resultante se agitó y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 19,8 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml) que contenía HCl acuoso 2 n (2 ml). La parte orgánica se lavó con agua (20 ml), NaHCO_3 acuoso al 5% (50 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó a vacío hasta un aceite (300 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre tres placas GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm que se desarrollaron con EtOAc al 10% en CH_2Cl_2 . La banda del producto visible por UV se extrajo con EtOAc y los extractos se evaporaron a vacío produciendo 7-[N-(3-oxopentil)acetilamino]-9a-butil-4,8-dimetil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (130 mg) en forma de un aceite. El espectro de ^1H RMN de este material mostró una mezcla de dos isómeros rotacionales de amida. una segunda banda visible por UV proporcionó un subproducto identificado como 9a-butil-4-etil-6,11-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-indeno[1,2-g]quinolin-7-ona por ^1H RMN.

Etapa 3

7-amino-9a-butil-4,8-dimetil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Una solución de 7-[N-(3-oxopentil)acetilamino]-9a-butil-4,8-dimetil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (130 mg) en etanol (4 ml) se trató con NaOH acuoso 5 N (7 gotas). La mezcla resultante se agitó y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 3 horas, después se trató con más NaOH 5 N (3 gotas) y se calentó durante una hora adicional a 100°C. después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (20 ml) que contenía HCl 2 N (1 ml), y se lavó con salmuera (10 ml). Los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con EtOAc (5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío hasta una goma. Este material se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm que se desarrolló con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. La banda del producto visible se extrajo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂, los extractos se evaporaron a vacío, y el residuo se liofilizó en benceno produciendo 7-amino-9a-butil-4,8-dimetil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (65 mg) en forma de un sólido amorfo.

Etapa 4

Hexafluorofosfato de 9a-butil-4,8-dimetil-3-oxo-2,3,9,9a-tetrahidro-1H-fluoren-7-diazonio

Una solución de 7-amino-9a-butil-4,8-dimetil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (20 mg, 0,071 mmoles) en ácido acético (0,25 ml) se trató con HCl acuoso 2 N (0,25 ml) y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo. Se añadió nitrito de sodio (5,4 mg, 0,078 mmoles) y la solución se agitó a 0°C durante 50 minutos. La mezcla de reacción se trató después con hexafluorofosfato de potasio 0,543 M (0,26 ml, 0,141 mmoles) proporcionando un precipitado sólido. La mezcla se diluyó con agua fría (1 ml) y se centrifugó. El sedimento sólido se lavó con agua fría (3 ml) y se secó a vacío produciendo hexafluorofosfato de 9a-butil-4,8-dimetil-3-oxo-2,3,9,9a-tetrahidro-1H-fluoren-7-diazonio bruto en forma de un polvo.

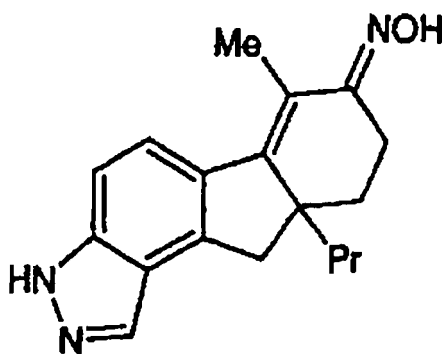
Etapa 5

9a-butil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

La sal de diazonio bruta de la etapa 4 se disolvió en cloroformo-d (CDCl₃, 1,0 ml) y la solución se trató con acetato de potasio (14 mg, 0,142 mmoles) y dibenzo-18-corona-6 (1,3 mg, 0,0036 mmoles). La suspensión resultante se sonicó durante un minuto y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm que se desarrolló con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. La banda del producto visible por UV se extrajo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂, los extractos se evaporaron a vacío, y el residuo se liofilizó en benceno (3 ml) produciendo 9a-butil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (14 mg) en forma de un sólido amorfo, de color amarillo-naranja.

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 0,76 (t, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,09-1,26 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,32 y 1,59 (dos m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2,02 y 2,22 (dos ddd, 9-CH₂), 2,03 (s, 6-CH₃), 2,35 y 2,55 (dos ddd, 8-CH₂), 2,92 y 3,27 (dos d, 10-CH₂), 7,51 (d, H-4), 7,75 (d, H-5), 8,20 (s, H-1), y 13,33 (s, NH).

Ejemplo 26

Síntesis de oxima de 6-metil-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

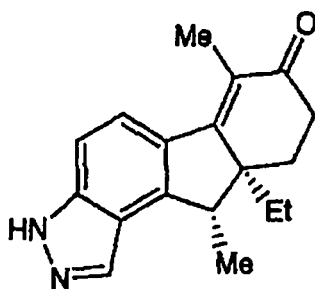
Una mezcla de 6-metil-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (10 mg, 0,036 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (12,4 mg, 0,178 mmoles), y piridina (0,18 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml) que contenía HCl acuoso 2 N (5 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío hasta un sólido. El producto bruto

se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice 0,025 x 20 x 20 cm que se desarrolló dos veces con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. La banda del producto visible por UV se extrajo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂, los extractos se evaporaron a vacío, y el residuo se liofilizó en benceno produciendo la oxima de 6-metil-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (7,8 mg) en forma de un sólido amorfo. El espectro de RMN reveló unos isómeros de oxima 96:4, teniendo presumiblemente el isómero principal la configuración (7E).

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 0,73 (t, CH₂CH₂CH₃), 1,09 y 1,14 (dos m, CH₂CH₂CH₃), 1,21 y 1,33 (dos dt, CH₂CH₂CH₃), 1,61 y 2,09 (dos ddd, 9-CH₂), 2,14 (s, 6-CH₃), 2,29 y 2,79 (dos ddd, 8-CH₂), 2,82 y 3,17 (dos d, 10-CH₂), 7,43 (d, H-4), 7,67 (d, H-5), 8,09 (s, H-1), 10,83 (s, OH), y 13,17 (s, NH). El isómero menor mostró δ 10,28 (s, OH).

Ejemplo 27

Síntesis de (rac)-(9aS,10S)-9a-etil-6,10-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona



Etapa 1

1-(2-metil-3-nitrofenil)etanona

Se colocó una solución de cloruro de 2-metil-3-nitrobenzoílo (4,00 g, 20,00 mmoles) y acetato de paladio (II) (150 mg, 0,67 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo. La solución fría se trató con dimetilcinc 2,0 M en tolueno (11 ml, 22,0 mmoles) durante 3 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió a HCl acuoso 2 N (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío hasta un aceite (4,49 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre una columna Biotage Flash 40S KP-Sil, usando hexanos - EtOAc 9:1 como el disolvente de elución. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron hasta aproximadamente un tercio del volumen proporcionando una suspensión. La mezcla se filtró y la parte sólida se lavó con hexanos y se secó a vacío produciendo 1-(2-metil-3-nitrofenil)etanona (0,96 g, 27% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. El filtrado y los lavados se evaporaron a vacío y el residuo se cristalizó en hexanos - EtOAc caliente 9:1 proporcionando producto adicional (0,59 g, 16%) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2

(2Z)-3-(2-metil-3-nitrofenil)-2-butenato de terc-butilo y (2E)-3-(2-metil-3-nitrofenil)-2-butenato de terc-butilo

Una solución de 1-(2-metil-3-nitrofenil)etanona (0,78 g, 4,35 mmoles) en y (*terc*-butoxicarbonilmetil)en trifenilfosfeno (1,80 g, 4,79 mmoles) en tolueno anhidro (5,0 ml) se colocó en una atmósfera de nitrógeno, se agitó, y se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de almacenar a temperatura ambiente durante dos días, la mezcla de reacción se trató con fosforano adicional (1,00 g, 2,66 mmoles) y se calentó a reflujo durante 24 horas adicionales. Después de enfriar, la mezcla se aplicó a una columna Biotage Flash 40S KP-Sil, que se eluyó con EtOAc al 10% en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a vacío produciendo una mezcla 7:3 de (2Z)-3-(2-metil-3-nitrofenil)-2-butenato de *terc*-butilo y (2E)-3-(2-metil-3-nitrofenil)-2-butenato de *terc*-butilo (517 mg, 43% de rendimiento) en forma de un aceite. Al isómero principal se asigna tentativamente la configuración (2Z).

Etapa 3

(2Z)-3-(3-amino-2-metilfenil)-2-butenato de terc-butilo y (2E)-3-(3-amino-2-metilfenil)-2-butenato de terc-butilo

Una mezcla de (2Z)-3-(2-metil-3-nitrofenil)-2-butenato de *terc*-butilo y (2E)-3-(2-metil-3-nitrofenil)-2-butenato de *terc*-butilo (517 mg, 1,86 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (51 mg) en metanol (5 ml) se hidrógenoó en un agitador Parr a 50 psi (344,74 kPa) durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a vacío produciendo una mezcla de (2Z)-3-(3-amino-2-metilfenil)-2-butenato de *terc*-butilo y (2E)-3-(3-amino-2-metilfenil)-2-butenato de *terc*-butilo (480 mg) en forma de un aceite.

ES 2 265 453 T3

Etapa 4

3-(3-amino-2-metilfenil)butanoato de terc-butilo

La mezcla del producto bruto (480 mg) de la etapa 3 y paladio al 10% sobre carbono (50 mg) se mezclaron con metanol (5ml) y la mezcla resultante se hidrogenó a 500 psi (3447,4 kPa) 110°C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Acrodisc de 0,45 μ m, lavando el filtro con MeOH. El filtrado y lavados se evaporaron a vacío proporcionando 3-(3-amino-2-metilfenil)butanoato de *terc*-butilo bruto (328 mg) en forma de un aceite.

Etapa 5

3-[3-(acetilamino)-2-metilfenil]butanoato de terc-butilo

Se añadió cloruro de acetilo (0,140 ml, 1,97 mmoles) a una solución de 3-(3-amino-2-metilfenil)butanoato de *terc*-butilo bruto (328 mg, 1,32 mmoles) y trietilamina (0,367 ml, 2,64 mmoles) en diclorometano anhidro (4,0 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y después se evaporó a vacío hasta un aceite que se repartió entre EtOAc (15 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío produciendo 3-[3-(acetilamino)-2-metilfenil]butanoato de *terc*-butilo (400 mg) en forma de un aceite.

Etapa 6

5-(acetilamino)-3,4-dimetil-1-indanona

Una mezcla de 3-[3-(acetilamino)-2-metilfenil]butanoato de *terc*-butilo (400 mg, 1,37 mmoles) y ácido polifosfórico (9,0 g) se colocó en una atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite a 80°C durante 75 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua (15 ml) y EtOAc (15 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se evaporaron a vacío hasta un aceite (255 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre una columna Biotage Flash 12M KP-Sil, eluyendo con EtOAc : hexanos 2:1. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a vacío proporcionando 5-(acetilamino)-3,4-dimetil-1-indanona (91 mg, 31% de rendimiento) en forma de un semisólido.

Etapa 7

5-(acetilamino)-3,4-dimetil-2-etil-1-indanona

Una solución 5-(acetilamino)-3,4-dimetil-1-indanona (91 mg, 0,42 mmoles) en metanol (2,0 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno con enfriamiento en un baño de hielo, se trató con paladio al 10% sobre carbono (10 mg), y después se trató con metóxido de sodio 0,5 M en metanol (0,168 ml, 0,083 mmoles). La mezcla se purgó con hidrógeno, se colocó en una atmósfera de hidrógeno, y se trató con acetaldehído (0,050 ml, 0,84 mmoles). La mezcla resultante se agitó rápidamente en una atmósfera de hidrógeno mientras se permitía que el baño de enfriamiento se calentara gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de 17 horas, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y HCl acuoso 0,5 N (5 ml). La fase orgánica se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío hasta un aceite transparente (96 mg). El espectro de este material mostró principalmente un solo isómero del producto 5-(acetilamino)-3,4-dimetil-2-etil-1-indanona.

Etapa 8

5-(acetilamino)-3,4-dimetil-2-etil-2-(3-oxopentil)-1-indanona

Una solución enfriada por hielo de 5-(acetilamino)-3,4-dimetil-2-etil-1-indanona (96 mg, 0,42 mmoles) en metanol (1,0 ml) se agitó en nitrógeno y se trató con etil vinil cetona (EVK, 0,52 ml, 0,052 mmoles) seguido de metóxido sódico 0,5 M en metanol (0,168 ml, 0,084 mmoles). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se calentó en un baño de aceite a 60°C. Se añadió EVK adicional (0,050 ml, 0,50 mmoles) a las 5 horas y la mezcla se agitó y se calentó a 60°C durante un total de 21 horas. Después de enfriamiento, la mezcla se repartió entre EtOAc (10 ml) y HCl acuoso 1 N (5 ml). La fase orgánica se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío hasta un aceite (148 ml). RMN y CL-EM de este material reveló una mezcla de complejo que contenía 5-(acetilamino)-3,4-dimetil-2-etil-2-(3-oxopentil)-1-indanona como el componente principal.

Etapa 9

(rac)-(9S,9aS)-7-amino-9a-etil-4,8,9-trimetil-1,2,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Una solución de 5-(acetilamino)-3,4-dimetil-2-etil-2-(3-oxopentil)-1-indanona bruta (148 mg) en ácido acético (1,75 ml) se diluyó con HCl acuoso 6 N (1,75 ml) y la mezcla resultante se agitó y se calentó en un baño de aceite

ES 2 265 453 T3

a 80°C durante 5,5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre K₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (5 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío hasta una película (100 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre una columna Biotage Flash 12M KP-Sil, eluyendo con EtOAc al 30% en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a vacío proporcionando (rac)-(9S,9aS)-7-amino-9a-etil-4,8,9-trimetil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (30,4 mg) en forma de un aceite.

Etapla 10

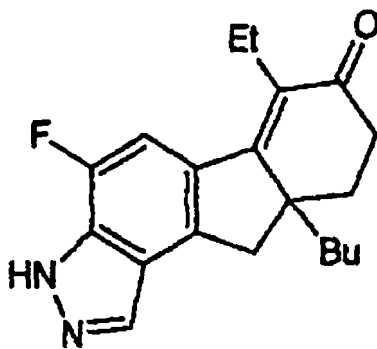
(rac)-(9aS,10S)-9a-etil-6,10-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7-(3H)-ona

Una solución de (rac)-(9S,9aS)-7-amino-9a-etil-4,8,9-trimetil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (29 mg, 0,108 mmoles) en diclorometano anhidro (1,1 ml) se colocó en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió en un baño de acetónitrilo-hielo seco a -42°C, y se trató con tetrafluoroborato de nitrosonio (15 mg, 0,128 mmoles). La mezcla se agitó en el baño de enfriamiento con calentamiento gradual hasta -15°C durante 45 minutos. Inmediatamente después de la adición de NOBF₄ y 30 minutos después, la mezcla se sonicó brevemente para solubilizar los pequeños granos de sólidos. Después de 45 minutos, la temperatura se volvió a ajustar hasta -30°C y se continuó la agitación. A los 56 minutos, la mezcla se enfrió hasta -42°C, se agitó 10 minutos, y después se trató con dibenzo-18-corona-6 (2,3 mg, 0,0064 mmoles) seguido de acetato de potasio (25,5 mg, 0,260 mmoles). La mezcla resultante se agitó con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente durante dos horas y después se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío hasta una película (35,7 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre una columna Biotage Flash 12M KP-Sil, eluyendo con EtOAc:hexanos 2:1. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a vacío produciendo (rac)-(9aS,10S)-9a-etil-6,10-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno [2,1-e]indazol-7-(3H)-ona (22 mg, 73% de rendimiento) en forma de una película. Este material se liofilizó en benceno proporcionando el producto en forma de un sólido amarillo, amorfo.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,47 (t, CH₂CH₃), 1,60 y 1,82 (dos m, CH₂CH₃), 1,65 (d, 10-CH₃), 2,11 y 2,25 (dos ddd, 9-CH₂), 2,17 (s, 6-CH₃), 2,53 y 2,71 (dos ddd, 8-CH₂), 3,37 (c, H-10), 7,44 (d, H-4), 7,77 (d, H-5), 8,27 (s, H-1), y 10,37 (s a, NH), espectro de masas m/z 281,4 (M + 1).

Ejemplo 28

Síntesis de 9a-butil-6-etil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona



Etapla 1

2-fluorofenilcarbamato de terc-butilo

Se calentó una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (104 g, 477 mmoles) y 2-fluoroanilina (53 g, 477 mmoles) en tetrahidrofurano (500 ml) se calentó a 60°C durante 3 días. Después la solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se retiró en THF a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó dos veces con ácido cítrico 1 M, se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de un lecho de sílice. El filtrado se diluyó con hexano y el filtrado se retiró por filtración. El nuevo filtrado se concentró a vacío proporcionando 2-fluorofenilcarbamato de terc-butilo (99,5 g, 99%).

Etapla 2

2-fluoro-6-metilfenilcarbamato de terc-butilo

Una solución de 2-fluorofenilcarbamato de terc-butilo (99,5 g, 471 mmoles) en y tetrahidrofurano anhidro (410 ml) se colocó en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió en un baño de hielo seco-acetona, y se agitó mientras se añadía gota a gota t-butil litio (666 ml de una solución 1,7 M en pentanos, 207,5 mmoles). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta -15°C durante 2 horas, después se volvió a enfriar hasta -78°C y se trató con yodometano (32,3 ml,

ES 2 265 453 T3

518 mmoles). Después de calentar hasta -15°C en 30 minutos, la mezcla se trató con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) y se diluyó con diclorometano (2 l). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de un lecho de sílice, y se concentró a vacío produciendo 2-fluoro-6-metilfenilcarbamato de *terc*-butilo (105 g, 99%) en forma de una espuma.

5 Etapa 3

2-fluoro-6-metilanilina

10 Se añadió cuidadosamente ácido trifluoroacético (TFA, 500 ml) a 2-fluoro-6-metilfenilcarbamato de *terc*-butilo (105 g, 467 mmoles) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El TFA se retiró a vacío y el residuo se diluyó con diclorometano (1 l), se inactivó cuidadosamente con carbonato sódico sólido, y se filtró a través de un lecho de sílice. El filtrado se evaporó a vacío proporcionando 2-fluoro-6-metilanilina.

15 Etapa 4

4-bromo-2-fluoro-6-metilanilina

20 Una solución de la 2-fluoro-6-metilanilina bruta de la etapa 3 en N,N-dimetilformamida (DMF, 400 ml) se enfrió en un baño de hielo, se trató con N-bromosuccinimida (83,7 g, 470 mmoles), y se agitó durante una hora. La DMF se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se filtró a través de un lecho de sílice, y el filtrado se evaporó a vacío proporcionando 4-bromo-2-fluoro-6-metilanilina (80 g, 84%).

25 Etapa 5

N-(4-bromo-2-fluoro-6-metilfenil)-2,2-dimetilpropanamida

30 Se añadió lentamente cloruro de pivalofilo (56 ml, 459 mmoles) (precaución-reacción exotérmica) a una solución enfriada con hielo de 4-bromo-2-fluoro-6-metilanilina (78 g, 382 mmoles) en piridina (200 ml). Después de la adición, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción caliente se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se disolvió en EtOAc (1 l), se lavó con HCl 1 N (3 veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna Biotage 75L KP-Sil, eluyendo con hexanos:EtOAc 20:1 a 10:1. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a vacío proporcionando N-(4-bromo-2-fluoro-6-metilfenil)-2,2-dimetilpropanamida (49 mg).

35 Etapa 6

N-(2-fluoro-4-hexanoil-6-metilfenil)-2,2-dimetilpropanamida

40 Una solución de N-(4-bromo-2-fluoro-6-metilfenil)-2,2-dimetilpropanamida (20,9 g, 72,5 mmoles) en tetrahydrofurano anhidro (400 ml) se colocó en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió en un baño de hielo seco-acetona, y se agitó mientras se añadía gota a gota mediante una bomba de jeringa durante 2,5 horas butil litio (113 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 181 mmoles). La mezcla resultante se envejeció a -78°C durante 30 minutos y después se trató con N,N-dimetilhexanamida (25,9 g, 181 mmoles) añadido gota a gota. Después de calentar hasta -30°C en 30 minutos, la mezcla se retiró del baño de enfriamiento, se trató con NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con diclorometano (2 l). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de un lecho de sílice, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna Biotage 75L KP-Sil, eluyendo con Hexanos - EtOAc 20:1 a 10:1. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a vacío proporcionando N-[2-fluoro-4-hexanoil-6-metilfenil]-2,2-dimetilpropanamida (17 g con aproximadamente 5 g de productos secundarios basado en RMN).

50 Etapa 7

55 *N-[4-(2-butilacriloil)-2-fluoro-6-metilfenil]-2,2-dimetilpropanamida*, *N-[2-fluoro-4-[2-(hidroximetil)hexanoil]-6-metilfenil]-2,2-dimetilpropanamida*, y *N-[2-fluoro-4-[2-(metoximetil)hexanoil]-6-metilfenil]-2,2-dimetilpropanamida*

60 La N-(2-fluoro-4-hexanoil-6-metilfenil)-2,2-dimetilpropanamida bruta de la etapa 6 se disolvió en metanol (40 ml) y la solución se trató sucesivamente con K₂CO₃ (5,38 g, 39 mmoles) y formaldehído (solución al 37% en peso en agua, 3,22 ml, 43 mmoles). La mezcla se colocó en una atmósfera de nitrógeno, se agitó, y se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (300 ml), se secó sobre MgSO₄, y se filtró a través de un lecho de gel de sílice, usando más CH₂Cl₂ (200 ml) para lavar el lecho. El filtrado y lavados se concentraron a vacío proporcionando una mezcla (19,5 g) de N-[4-(2-butilacriloil)-2-fluoro-6-metilfenil]-2,2-dimetilpropanamida, N-[2-fluoro-4-[2-(hidroximetil)hexanoil]-6-metilfenil]-2,2-dimetilpropanamida, y N-[2-fluoro-4-[2-(metoximetil)hexanoil]-6-metilfenil]-2,2-dimetilpropanamida

Etapa 8

5-amino-2-butil-6-fluoro-4-metil-1-indanona

Una solución de la mezcla de productos de la etapa 7 en CH_2Cl_2 (10 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con H_2SO_4 conc. (400 ml) enfriado con hielo. La mezcla resultante se retiró del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se añadió cuidadosamente en una mezcla de CH_2Cl_2 (300 ml) enfriada con hielo y hielo troceado (1 l). El exceso de ácido se neutralizó mediante la adición por partes de solución saturada de Na_2CO_3 (aprox. 1 l), seguido de Na_2CO_3 sólido (aprox. 500 g). Se añadieron ocasionalmente agua y CH_2Cl_2 adicionales para disolver los sólidos de color rojo/púrpura que se formaron durante la neutralización. Cuando el pH fue neutro, la fase orgánica se separó y la parte acuosa se extrajo con más CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron a vacío. El aceite de color rojo oscuro residual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna Biotage 75L KP-Sil, eluyendo con hexanos - EtOAc 20:1 a 10:1. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a vacío proporcionando 5-amino-2-butil-6-fluoro-4-metil-1-indanona (4,2 g) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 9

5-amino-2-butil-6-fluoro-4-metil-2-(3-oxohexil)-1-indanona

Una solución de 5-amino-2-butil-6-fluoro-4-metil-1-indanona bruta (0,235 g, 1 mmoles) en etanol (5 ml) se trató con metóxido de sodio (solución 0,5 M en MeOH, 0,4 ml, 0,2 mmoles) y propil vinil cetona (147 mg, 1,5 mmoles). La solución resultante se agitó a 75°C y en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 , se filtró a través de un lecho de gel de sílice, y el filtrado se evaporó a vacío proporcionando 5-amino-2-butil-6-fluoro-4-metil-2-(3-oxohexil)-1-indanona.

Etapa 10

7-amino-9a-butil-6-fluoro-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

La dicetona bruta de la etapa 9 se trató con ácido acético (2,5 ml) y HCl 6 N (2,5 ml). La solución resultante se agitó y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se neutralizó con bicarbonato de sodio, se filtró a través de un lecho de gel de sílice y el producto se retiró por lavado con EtOAc. El filtrado y los lavados se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna Biotage 40M KP-Sil, eluyendo con hexanos : EtOAc 3:1. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a vacío proporcionando 7-amino-9a-butil-6-fluoro-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (0,260 g) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 11

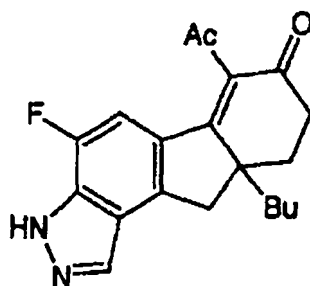
9a-butil-6-etil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Una solución enfriada por hielo de 7-amino-9a-butil-6-fluoro-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (0,165 g, 0,54 mmoles) en HOAc (2,4 ml) y HCl 2 N (1,5 ml) se trató con NaNO_2 (37 mg, 0,54 mmoles). La solución resultante se agitó en un baño de hielo y en una atmósfera de nitrógeno durante una hora, y después se trató con KPF_6 (100 mg/ml en agua, 1,99 ml, 1,08 mmoles). La mezcla se extrajo con EtOAc, y la parte orgánica se lavó con agua (3 veces), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó a vacío.

La sal diazonio de antes en CH_2Cl_2 (6 ml) a -78°C se trató con KOAc (106 mg, 1,08 mmoles) y dibenzo-18-corona-6 (cantidad catalítica). La solución resultante se calentó lentamente hasta 0°C durante 40 minutos. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice y el producto se retiró por lavado con EtOAc. El filtrado se concentró a vacío hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía de fases preparativa (placa GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm desarrollada con hexanos - EtOAc 2:1). La banda de producto se eluyó con EtOAc y se evaporó el eluyente a vacío proporcionando 9a-butil-6-etil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (22 mg) en forma de una espuma de color naranja.

^1H RMN (CDCl_3 500 MHz) δ 0,82 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,15 (t, CH_2CH_3), 1,22 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,45 y 1,63 (dos m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,06 y 2,30 (dos ddd, 8- CH_2), 2,55 y 2,69 (dos d c, 6- CH_2CH_3), 2,90 y 3,23 (dos d, 10- CH_2), 7,46 (d, H-5), y 8,17 (s, H-1); espectro de masas m/z 372,2 (M + 1), 390,2 (M + Na + MeCN), y 675,3 (2M + Na).

Ejemplo 29

Síntesis de 6-acetil-9a-butil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Etapa 1

5-amino-2-butil-6-fluoro-4-metil-2-(3-oxobutil)-1-indanona

Se trató una solución de 5-amino-2-butil-6-fluoro-4-metil-1-indanona (2,7 g, 11,5 mmoles) en etanol (60 ml) se trató con metóxido de sodio (solución 0,5 M en MeOH, 4,6 ml, 2,3 mmoles) y metil vinil cetona (1,43 ml, 17,2 mmoles). La solución resultante se agitó a 40°C y en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de un lecho de gel de sílice, retirando el producto por lavado con EtOAc. El filtrado y lavados se evaporaron a vacío proporcionando 5-amino-2-butil-6-fluoro-4-metil-2-(3-oxobutil)-1-indanona bruta.

Etapa 2

7-amino-9a-butil-6-fluoro-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

La dicetona de la etapa 1 se disolvió en tolueno (100 ml) y se trató con ácido acético (1,31 ml, 23 mmoles) y pirrolidina (1,92 ml, 23 mmoles). La solución resultante se agitó y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice y el producto se retiró por lavado con EtOAc. El filtrado y los lavados se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna Biotage 40M KP-Sil, eluyendo con hexanos - EtOAc 4:1 a 3:1. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a vacío proporcionando 7-amino-9a-butil-6-fluoro-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (2,56 g) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3

7-amino-4-bromo-9a-butil-6-fluoro-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Se purgó con N₂ una solución de 7-amino-9a-butil-6-fluoro-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (1,4 g, 4,88 mmoles) en DMF anhidro (20 ml), se enfrió en un baño de hielo, y se trató con N-bromosuccinimida (0,868 g, 4,88 mmoles). Después de agitar a 0°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua (150 ml) y EtOAc (150 ml). La parte orgánica se lavó con salmuera diluida (3 veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna Biotage 40M KP-Sil, eluyendo con hexanos: EtOAc 4:1. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a vacío proporcionando 7-amino-4-bromo-9a-butil-6-fluoro-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (1,5 g) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4

7-(acetilamino)-4-bromo-9a-butil-6-fluoro-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren 3-ona

Una solución de 7-amino-4-bromo-9a-butil-6-fluoro-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (0,47 g, 1,28 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml) se purgó con una atmósfera de N₂, se enfrió en un baño de hielo, y se trató con piridina (0,206 ml, 2,56 mmoles) seguido de cloruro de acetilo (0,137 ml, 1,93 mmoles). Después de agitar a 0-5°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOH (8 ml) y se trató con NaOH 5 N (1,28 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, la mezcla se diluyó adicionalmente con CH₂Cl₂ (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna Biotage 40M-Sil, eluyendo con Hexanos - EtOAc 4:1. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a vacío proporcionando 7-(acetilamino)-4-bromo-9a-butil-6-fluoro-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren 3-ona (0,47 g) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 5

4-acetil-7-amino-9a-butil-6-fluoro-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren 3-ona

Una solución parcial de 7-(acetilamino)-4-bromo-9a-butil-6-fluoro-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren 3-ona (49 mg, 0,12 mmoles) en tolueno anhidro (1 ml) se purgó con N₂, se trató con diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (17 mg, 0,024 mmoles), se purgó con N₂, y se trató con tributil(1-etoxivinil)estaño (0,057 ml, 0,18 mmoles). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de N₂ y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante dos horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla se purificó mediante cromatografía de fases preparativa (placa GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm desarrollada con Hexanos - EtOAc 1:1). La banda del producto se eluyó con EtOAc y el eluyente se evaporó a vacío produciendo 7-(acetilamino)-4-bromo-9a-butil-4-1-etoxivinil-6-fluoro-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren 3-ona en forma de una espuma de color naranja.

Etapa 6

4-acetil-7-amino-9a-butil-6-fluoro-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren 3-ona

El enol éter de la etapa 5 se disolvió en AcOH (1 ml) y la solución se trató con HCl 6 N acuoso (1 ml). La mezcla resultante se colocó en una atmósfera de N₂ y se agitó con calentamiento en un baño de aceite a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se neutralizó con Na₂CO₃, se filtró a través de un lecho de gel de sílice, y el producto se retiró por lavado con EtOAc. El filtrado y los lavados se concentraron a vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía de fases preparativa (placa GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm desarrollada con hexanos - EtOAc 3:2). La banda del producto se eluyó con EtOAc y el eluyente se evaporó a vacío proporcionando 4-acetil-7-amino-9a-butil-6-fluoro-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren 3-ona (22 mg) en forma de una espuma de color naranja.

Etapa 7

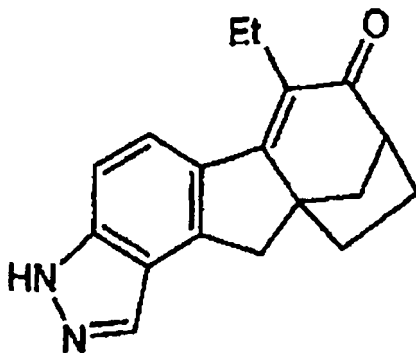
6-acetil-9a-butil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Una solución enfriada por hielo de 4-acetil-7-amino-9a-butil-6-fluoro-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren 3-ona (0,022 g, 0,067 mmoles) en HOAc (0,8 ml) y HCl 2 N (0,5 ml) se trató con NaNO₂ (4,6 mg, 0,067 mmoles). La solución resultante se agitó en un baño de hielo y en una atmósfera de nitrógeno durante una hora, y después se trató con KPF₆ (100 mg/ml en agua, 0,246 ml, 0,134 mmoles). La mezcla se extrajo con EtOAc, y los extractos se lavaron con agua (3 veces), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron a vacío proporcionando el intermedio de la sal diazonio bruto.

La sal diazonio en CH₂Cl₂ (2 ml) a -78°C se trató con KOAc (13 mg, 0,134 mmoles) y dibenzo-18-corona-6 (cantidad catalítica). La solución resultante se calentó lentamente hasta 0°C durante 40 minutos. La mezcla se purificó mediante cromatografía de fases preparativa (placa GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm desarrollada con hexanos - EtOAc 2:1). La banda del producto se eluyó con EtOAc y se evaporó el eluyente a vacío proporcionando 6-acetil-9a-butil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (4,5 mg) en forma de una espuma de color naranja.

¹H RMN (CDCl₃ 500 MHz) δ 0,84 (t, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,18-1,32 (m, CH₂CH₃), 1,49 y 1,72 (dos m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2,12 y 2,36 (dos ddd, 9-CH₂), 2,45 (s, COCH₃), 2,56 y 2,63 (dos d, 8-CH₂), 2,93 y 3,28 (dos d, 10-CH₂), 7,21 (d, H-5), y 8,15 (d, H-1); espectro de masas m/z 341,2 (M + 1).

Ejemplo 30

Síntesis de 6-etil-3,9,10,11-tetrahidro-8,10a-metanoazulenol[2,1-e]indazol-7(8H)-ona

ES 2 265 453 T3

Etapa 1

5-(acetilamino)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-1-indanona

- 5 Se añadieron hidróxido de potasio (5 g, 85% en peso puro) y paladio al 10% sobre carbón activo (5 g) a una mezcla de 5-(acetilamino)-4-metil-1-indanona (25,4 g, 125 mmoles) y dímero de glicolaldehído (10 g, 83,3 mmoles) en metanol (500 ml). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 horas. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (1 l), se trató con 5 ml de NH_4Cl acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró a través de un lecho de sílice, y el filtrado se evaporó a vacío produciendo 5-(acetilamino)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-1-indanona bruta (34,0 g) en forma de una espuma.

Etapa 2

5-(acetilamino)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-2-(3-oxohexil)-1-indanona

- 15 Una solución de 5-(acetilamino)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-1-indanona (5,1 g, 20,6 mmoles) en metanol (100 ml) se trató con metóxido de sodio (solución 0,5 M en MeOH, 41,2 ml, 20,6 mmoles) y propil vinil cetona (3,04 g, 31 mmoles).
- 20 La solución resultante se agitó a 40°C y en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 , se filtró a través de un lecho de gel de sílice, y el filtrado se concentró a vacío. La parte cristalina de 5-(acetilamino)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-2-(3-oxohexil)-1-indanona se recogió y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fases preparativa (placa GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 desarrollada con EtOAc) proporcionando más 5-(acetilamino)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-2-(3-oxohexil)-1-indanona.

Etapa 3

7-amino-4-etil-9a-(2-hidroxietil)-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

- 30 La dicetona de la etapa 2 se trató con ácido acético (60 ml) y HCl 6 N (60 ml). La solución resultante se agitó y se calentó en una baño de aceite a 100°C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se neutralizó con Na_2CO_3 , se filtró a través de un lecho de gel de sílice, y el producto se retiró por lavado con CH_2Cl_2 -MeOH 7:3. El filtrado y lavados se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna Biotage 40M KP-Sil, eluyendo con CH_2Cl_2 -MeOH 30:1 a 9:1. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a vacío proporcionando 7-amino-4-etil-9a-(2-hidroxietil)-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (5 g) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4

- 40 *6-etil-9a-(2-hidroxietil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona*

Una solución de 7-amino-4-etil-9a-(2-hidroxietil)-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (0,050 g, 0,175 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (1 ml) y DMF (1 ml) se purgó con N_2 , se enfrió en una baño de hielo, y se trató con NOBF_4 (0,023 g, 0,193 mmoles). La mezcla se calentó hasta -10°C durante 40 minutos proporcionando el intermedio de sal diazonio.

La sal diazonio de la mezcla anterior se enfrió hasta -78°C y se trató con KOAc (34 mg, 0,35 mmoles) y dibenzo-18-corona-6 (cantidad catalítica). La solución resultante se calentó lentamente hasta 0°C durante 40 minutos. La mezcla se purificó a través de un lecho de gel de sílice y el producto se retiró por lavado con CH_2Cl_2 -MeOH 9:1. El filtrado se concentró a vacío hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía de fases preparativa (placa de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm desarrollada con CH_2Cl_2 -MeOH 12:1. La banda del producto se eluyó con CH_2Cl_2 -MeOH 9:1 y el eluyente se evaporó a vacío proporcionando 6-etil-9a-(2-hidroxietil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (6 mg) en forma de una espuma de color naranja.

Etapa 5

6-etil-3-metilsulfonilo-9a-[2-(metilsulfonilo)etil]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

- 60 Una solución de 6-etil-9a-(2-hidroxietil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (20 mg, 0,0676 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (1 ml) se purgó con N_2 y se trató con trietilamina (0,038 ml, 0,27 mmoles) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,0156 ml, 0,203 mmoles). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se purificó mediante cromatografía de fases preparativa (placa GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm desarrollada con Hexanos-EtOAc 2:3). La banda del producto se eluyó con EtOAc y el eluyente se evaporó a vacío produciendo 6-etil-3-metilsulfonilo-9a-[2-(metilsulfonilo)etil]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona en forma de una espuma de color naranja.

ES 2 265 453 T3

Etapa 6

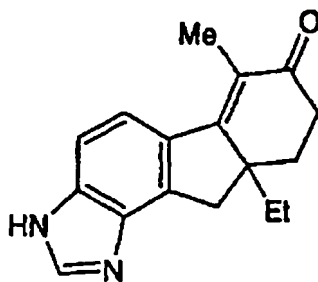
6-etil-3,9,10,11-tetrahidro-8,10a-metanoazuleno[2,1-e]indazol-7(8H)-ona

Una solución de 6-etil-3-metilsulfonilo-9a-[2-(metilsulfonilo)etil]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona de la etapa 5 en tolueno (1 ml) se trató con DBU (0,020 ml). La mezcla resultante se colocó en una atmósfera de N₂ y se agitó con calentamiento en un baño de aceite a 90°C durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con MeOH (2 ml) y se trató con NaOH 5 N (0,1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, la mezcla se diluyó adicionalmente con CH₂Cl₂ (20 ml), se trató con NH₄Cl acuoso saturado (0,5 ml), y se secó sobre MgSO₄. La mezcla se filtró a través de un lecho de sílice y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fases preparativa (placa GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm desarrollada con hexanos - EtOAc 1:1). La banda del producto se eluyó con EtOAc y el eluyente se evaporó a vacío proporcionando 6-etil-3,9,10,11-tetrahidro-8,10a-metanoazuleno[2,1-e]indazol-7(8H)-ona (5 mg) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,11 (t, CH₂CH₃), 1,69 y 1,91 (dos ddd, 10-CH₂), 1,84 y 2,30 (dos m, 9-CH₂), 1,99 y 2,03 (dos dd, 10-CH₂), 2,60 y 2,74 (dos d c, CH₂CH₃), 3,10 (dd, 8-H), 3,32 y 3,48 (dos d, 11-CH₂), 7,51 (d, H-4), 7,80 (d, H-5), y 8,16 (s, H-1); espectro de masas m/z 279,3 (M + 1).

20 Ejemplo 31

Síntesis de 9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d]imidazol-7(3H)-ona



Etapa 1

5-(acetilamino)-2-etil-1-indanona

Una solución de 5-(acetilamino)-1-indanona (5,00 g, 26,1 mmoles) en etanol (100 ml, se requiere calentamiento para efectuar la solución) se trató con metóxido de sodio 0,5 M en metanol (10,5 ml, 5,2 mmoles) e hidróxido de paladio al 20% húmedo sobre carbono (500 mg). La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se colocó en una atmósfera de hidrógeno, y se trató con acetaldehído (2,9 ml, 52 mmoles). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una hora a 0°C seguido de 23 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice (100 ml) que se eluyó adicionalmente con EtOAc (300 ml). El filtrado se lavó con HCl 1 N (300 ml) y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso al 5% (300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se filtraron. La solución se trató con gel de sílice 60 EM (aproximadamente 35 ml) y la mezcla se evaporó a vacío. El gel de sílice se cargó en un módulo de inyección de muestras, se colocó en tándem con una columna Biotage 40M KP-Sil, y se eluyó con hexanos - EtOAc (1000 ml) 2:1 seguido de hexanos - EtOAc (2000 ml) 1:1. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a vacío produciendo 5-(acetilamino)-2-etil-1-indanona (2,88 g, 51% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

55 Etapa 2

5-(acetilamino)-2-etil-4-nitro-1-indanona

Se enfriaron por separado ácido nítrico (≥ 90% en peso, 22 ml) y 5-(acetilamino)-2-etil-1-indanona (2,88 g, 13 mmoles) en un baño de hielo y después se combinaron. La mezcla se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 0°C durante 35 minutos, después se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (150 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío hasta aproximadamente la mitad de volumen. La solución se trató con gel de sílice 60 EM (aproximadamente 20 ml) y se evaporó a vacío. El gel de sílice se cargó en un módulo de inyección de muestras, se colocó en tándem con una columna Biotage 40M KP-Sil, y se eluyó con hexanos - EtOAc (3000 ml) 4:1. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a vacío produciendo 5-(acetilamino)-2-etil-4-nitro-1-indanona (825 mg, 24% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. Las fracciones que salían antes de la columna de cromatografía proporcionó el producto 6-nitro isómero.

ES 2 265 453 T3

Etapa 3

5-amino-2-etil-4-nitro-1-indanona

- 5 Una solución/suspensión parcial de 5-(acetilamino)-2-etil-4-nitro-1-indanona (807 mg, 3,1 mmoles) en metanol (10,5 ml) se trató con ácido clorhídrico acuoso 6 N (10,5 ml). La mezcla resultante se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se agitó con calentamiento en un baño de aceite a 80°C durante 45 minutos. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre EtOAc (200 ml) y NaHCO₃ acuoso al 5% (200 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío produciendo 5-amino-2-etil-4-nitro-1-indanona (683 mg, 100% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4

4,5-diamino-2-etil-1-indanona

- 15 La 5-amino-2-etil-4-nitro-1-indanona (674 mg, 3,06 mmoles) se disolvió en EtOAc (13 ml) y EtOH (13 ml) con calentamiento. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución de color amarillo se purgó con nitrógeno y se trató con paladio al 10% sobre carbono (263 mg). La mezcla resultante se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice (75 ml) que se lavó adicionalmente con EtOAc (500 ml). El filtrado y lavado se evaporaron a vacío proporcionando 4,5-diamino-2-etil-1-indanona (560 mg, 96% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 5

7-etil-7,8-dihidroindeno[4,5-d]imidazol-6(3H)-ona

- 25 Se añadió ortoformiato de trietilo (0,58 ml, 3,5 mmoles) a una suspensión de 4,5-diamino-2-etil-1-indanona (441 mg, 2,32 mmoles) en etanol caliente (4 ml). La solución de color naranja resultante se agitó con calentamiento en un baño de aceite a 80°C durante 16 horas. Después de enfriar, la solución se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío produciendo 7-etil-7,8-dihidroindeno[4,5-d]imidazol-6(3H)-ona 420 mg, 91% de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja. Este material se usó sin purificación adicional.

Etapa 6

3-(terc-butiloxicarbonil)-7-etil-7,8-dihidroindeno[4,5-d]imidazol-6(3H)-ona

- 35 Una mezcla de 7-etil-7,8-dihidroindeno[4,5-d]imidazol-6(3H)-ona (366 mg, 1,83 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (224 mg, 1,83 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (7 ml) se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se trató con trietilamina (0,255 ml, 1,83 mmoles). Después la suspensión se trató con dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,452 ml, 1,97 mmoles) durante dos minutos proporcionando una solución de color naranja trnasparente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 horas, la solución se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ acuoso al 5%, y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío proporcionando 3-(*terc*-butiloxicarbonil)-7-etil-7,8-dihidroindeno[4,5-d]imidazol-6(3H)-ona (525 mg, 96% de rendimiento) en forma de un aceite.

Etapa 7

3-(terc-butiloxicarbonil)-7-etil-7-(3-oxopentil)-7,8-dihidroindeno[4,5-d]imidazol-6(3H)-ona

- 50 Una solución de 3-(*terc*-butiloxicarbonil)-7-etil-7,8-dihidroindeno[4,5-d]imidazol-6(3H)-ona (525 mg, 1,75 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,053 ml, 0,35 mmoles) y etil vinil cetona (0,350 ml, 3,5 mmoles). La solución resultante se agitó y se calentó a 60°C durante 22 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (150 ml) que contenía algo de salmuera. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl acuoso 1 N, NaHCO₃ acuoso al 5%, y salmuera se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío hasta una goma (523 mg). El análisis de RMN de este material mostró una mezcla 1,5:1 de producto de material de partida.

- 60 Una solución de la mezcla anterior (523 mg) en tetrahidrofurano anhidro (3,5 ml) se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,026 ml, 0,17 mmoles) y etil vinil cetona (0,175 ml, 1,76 mmoles). La solución resultante se agitó y se calentó a 60°C durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (200 ml) y HCl acuoso 1 N (200 ml) y la parte acuosa se volvió a extraer con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso al 5% (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto bruto (489 mg) se purificó mediante cromatografía sobre una columna Biotage Flash 40S KP-Sil, eluyendo con hexanos - EtOAc (2350 ml) 4:1 seguido de hexanos EtOAc (750 ml) 2:1. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a

ES 2 265 453 T3

vacío produciendo 3-(*terc*-butiloxicarbonil)-7-etil-7-(3-oxopentil)-7,8-dihidroindeno[4,5-d]imidazol-6(3H)-ona (158 mg, 24% de rendimiento) en forma de un aceite transparente.

Etapa 8

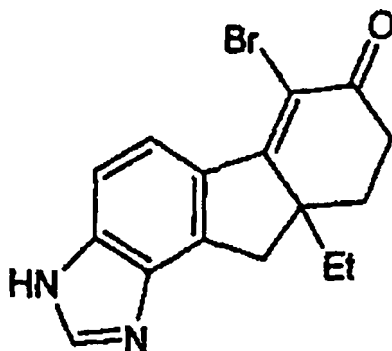
9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d]imidazol-7(3H)-ona

Una solución de 3-(*terc*-butiloxicarbonil)-7-etil-7-(3-oxopentil)-7,8-dihidroindeno[4,5-d]imidazol-6(3H)-ona (158 mg, 0,41 mmoles) en ácido acético (1,6 ml) se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se trató con ácido clorhídrico acuoso al 37% (1,6 ml) después de un breve tiempo con agua (1,6 ml). La mezcla resultante se agitó y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ acuoso al 5% (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una columna de gel de sílice GF 60 de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. La banda visible por ultravioleta a R_f 0,1-0,23 produjo 9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d]imidazol-7(3H)-ona (84 mg, 77% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. Este material se liofilizó en benceno produciendo el producto en forma de un sólido amorfo.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,84 (t, CH₂CH₃), 1,50 y 1,67 (dos m, CH₂CH₃), 2,05 y 2,31 (dos m, 9-CH₃), 2,17 (s, CH₃), 2,51 y 2,62 (dos ddd, 8-CH₂), 2,92 y 3,37 (dos d, 10-CH₂), 7,59 (d, H-4 o H-5), 7,73 (d, H-5 o H-4), y 8,24 (s, H-2); espectro de masas m/z 267,2 (M + 1).

Ejemplo 32

Síntesis de 6-bromo-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d]imidazol-7(3H)-ona



Etapa 1

3-(*terc*-butiloxicarbonil)-7-etil-7-(3-oxobutil)-7,8-dihidroindeno[4,5-d]imidazol-6(3H)-ona

Una solución de 3-(*terc*-butiloxicarbonil)-7-etil-7,8-dihidroindeno[4,5-d]imidazol-6(3H)-ona (118 mg, 0,39 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (0,8 ml) se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,012 ml, 0,08 mmoles) y metil vinil cetona (0,065 ml, 0,78 mmoles). La solución resultante se agitó y se calentó en un baño de aceite a 70°C durante 23 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (80 ml) y HCl 1 N (80 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5%, y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporaron a vacío hasta un aceite. El producto bruto se purificó mediante una columna Biotage Flash 12M KP-Sil, eluyendo con hexanos - EtOAc (300 ml) 3:1 seguido de hexanos - EtOAc (300 ml) 2:1. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a vacío produciendo 3-(*terc*-butiloxicarbonil)-7-etil-7-(3-oxobutil)-7,8-dihidroindeno[4,5-d]imidazol-6(3H)-ona (31 mg, 22% de rendimiento) en forma de un aceite transparente.

Etapa 2

9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d]imidazol-7(3H)-ona

Una solución de 3-(*terc*-butiloxicarbonil)-7-etil-7-(3-oxobutil)-7,8-dihidroindeno[4,5-d]imidazol-6(3H)-ona (31 mg, 0,084 mmoles) en tolueno (0,8 ml) se dispuso en una atmósfera de nitrógeno y se trató con pirrolidina (0,007 ml, 0,084 mmoles) y ácido acético (0,005 ml, 0,087 mmoles). La mezcla resultante se agitó y se calentó en un baño de aceite a 85-100°C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (1 ml), HCl acuoso 6 N (1 ml) y agua (1 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaHCO₃ acuoso al 3% (50 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5% y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando 9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d]imidazol-7(3H)-ona (15 mg, 71% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

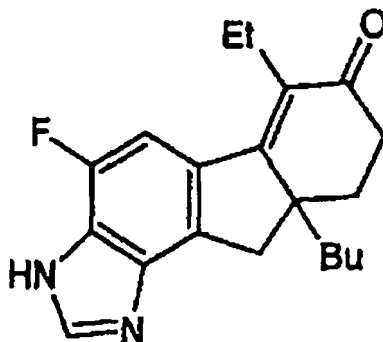
Etapa 3

6-bromo-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d]imidazol-7(3H)-ona

Una mezcla enfriada con hielo de 9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d]imidazol-7(3H)-ona (14,1 mg, 0,055 mmoles), tetracloruro de carbono (0,2 ml) y bicarbonato sódico (25 mg, 0,3 mmoles) se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se trató con bromo (0,003 ml, 0,058 mmoles). La mezcla se agitó vigorosamente a 0°C durante 35 minutos, y después se repartió entre CH₂Cl₂ (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con CH₂Cl₂ (10 ml). Los extractos orgánicos anteriores se lavaron con Na₂S₂O₃ (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa de gel de sílice de 0,1 x 10 x 20 cm, desarrollando con MeOH al 7,5% en CH₂Cl₂. La banda visible por Uv principal se extrajo en MeOH al 5% en CH₂Cl₂ y los extractos se evaporaron a vacío proporcionando 6-bromo-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d]imidazol-7(3H)-ona 7,8 mg, 43% de rendimiento) en forma de un aceite. El aceite se liofilizó en benceno (aproximadamente 1 ml) que contenía unas pocas gotas de MeOH proporcionando el producto en forma de un sólido amorfo de color blanco.

¹H RMN (CDCl₃ 500 MHz) δ 0,90 (t, CH₃CH₃), 1,61 y 1,75 (dos m, CH₂CH₃), 2,17 y 2,37 (dos ddd, 9-CH₂), 2,72-2,84 (m, 8-CH₂), 3,03 (d, uno de 10-CH₂), 3,50 (s a, uno de 10-CH₂), 7,57 (s a, H-4), 8,16 (s, H-2), 8,59 (d, H-5), y 9,76 (s a, NH); espectro de masas m/z 331,3 (M + 1) y 333,3 (M + 3).

Ejemplo 33

Síntesis de 9a-butil-6-etil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d]imidazol-7(3H)-ona

Etapa 1

5-amino-2-butil-6-fluoro-2-(3-oxohexil)-1-indanona

Una solución de 5-(acetilamino)-6-fluoro-2-butil-1-indanona (943 mg, 4,3 mmoles) en MeOH anhidro (6,9 ml) se trató con NaOMe 0,5 M en MeOH (1,72 ml, 0,86 mmoles) seguido de propil vinil cetona (632 mg, 6,45 mmoles). La mezcla resultante se purgó con N₂ y después se agitó en un matraz tapado con calentamiento en un baño de aceite a 70°C durante 24 horas. después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc (75 ml) y NH₄Cl acuoso saturado (75 ml). La parte acuosa se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5% y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío proporcionando un aceite de color naranja (1,51 g). El producto bruto se purificó mediante una columna Biotage Flash 40S (4,0 x 7,0 cm, KP-Sil), eluyendo con hexanos - EtOAc (0,5 l) 4:1 seguido de hexanos - EtOAc (1 l) 2:1. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a vacío produciendo 5-amino-2-butil-6-fluoro-2-(3-oxohexil)-1-indanona (569 mg) en forma de un aceite de color naranja.

Etapa 2

7-amino-9a-butil-4-etil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Una solución de 5-amino-2-butil-6-fluoro-2-(3-oxohexil)-1-indanona (569 mg, 1,78 mmoles) en HOAc (1,8 ml) se diluyó con HCl acuoso 6 N (1,8 ml). La mezcla resultante se purgó con N₂ y se agitó en un matraz tapado mientras se calentaba en un baño de aceite a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre EtOAc (75 ml) y NaHCO₃ acuoso al 5% (75 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante una columna Biotage Flash 12 M (12 mm x 15 cm, KP-Sil), eluyendo con hexanos - EtOAc 4:1. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a vacío produciendo 7-amino-9a-butil-4-etil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (400 mg, 75%) en forma de una espuma de color naranja.

Etapa 3

7-amino-9a-butil-4-etil-6-fluoro-8-nitro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Una solución de 7-amino-9a-butil-4-etil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (400 mg, 1,33 mmoles) en ácido trifluoroacético (2,6 ml) se trató con 2,3,5,6-tetrabromo-4-metil-4-nitro-2,5-ciclohexadien-1-ona (623 mg, 1,33 mmoles). La suspensión resultante se purgó con N₂, se sonicó brevemente, y después se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso al 5%, y salmuera. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío proporcionando un aceite de color marrón (1,033 g). El producto bruto se purificó mediante una columna Biotage 40 M (4,0 x 15,0 cm, KP-Sil), eluyendo con hexanos - EtOAc (700 ml) 10:1 seguido de hexanos - EtOAc (1 l) 4:1. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a vacío dejando 7-amino-9a-butil-4-etil-6-fluoro-8-nitro-1,2,3,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (125,5 mg, 27%) en forma de una película de color naranja. El producto se liofilizó en benceno proporcionando un sólido amorfo.

Etapa 4

7,8-diamino-9a-butil-4-etil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Una muestra de 7-amino-9a-butil-4-etil-6-fluoro-8-nitro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (114 mg, 0,33 mmoles) se disolvió en EtOH (13 ml) con calentamiento. Después de enfriar, la solución se trató con KOAc (32 mg, 0,33 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (32 mg). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno y a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice con la ayuda de MeOH al 5% en CH₂Cl₂. El filtrado se concentró hasta un residuo (130 mg) que se purificó mediante cromatografía de fases preparativa (dos placas GF de gel de sílice de de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollada con hexanos - EtOAc 1:1). La banda visible por UV se eluyó con EtOAc y el eluyente se evaporó a vacío hasta un aceite de color naranja. El material se liofilizó en benceno proporcionando 7,8-diamino-9a-butil-4-etil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (76 mg, 73%) en forma de un sólido amorfo.

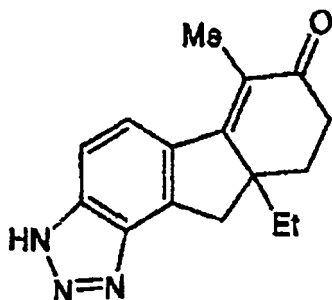
Etapa 5

9a-butil-6-etil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d]imidazol-7(3H)-ona

Una solución de 7,8-diamino-9a-butil-4-etil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (24 mg, 0,076 mmoles) en EtOH (0,32 ml) se trató con ortoformiato de trietilo (0,020 ml, 0,11 mmoles). La solución resultante se colocó en una atmósfera de N₂, se agitó, y se calentó a 80°C en un matraz tapado durante una hora. Después de enfriar, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice de de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. La banda del producto eluyó con MeOH al 5% en CH₂Cl₂, el eluyente se evaporó a vacío, y el aceite de color amarillo residual (5,4 mg) se liofilizó en benceno produciendo 9a-butil-6-etil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d]imidazol-7(3H)-ona en forma de un sólido amorfo.

¹H RMN (CDCl₃ 500 MHz) δ 0,80 (t, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,16 (t, 6-CH₂CH₃), 1,14-1,28 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,43 y 1,62 (dos m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2,04 y 2,29 (dos ddd, 9-CH₂), 2,50 y 2,650 (dos ddd, 8-CH₂), 2,55 y 2,71 (dos c d, 6-CH₂CH₃), 2,90 y 3,33 (dos d, 10-CH₂), 7,41 (d, H-5), y 8,42 (s, H-2); espectro de masas m/z 327,2 (M + 1), 390,2 (M + Na + MeCN), y 675,3 (2M + Na).

Ejemplo 34

Síntesis de 9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona

Etapa 1

7-etil-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona

- 5 Una solución enfriada por hielo de 4,5-diamino-2-etil-1-indanona (190 mg, 1 mmol) en etanol (13 ml) se trató con HCl acuoso al 37% (1 ml, 12 mmoles) y agua (0,25 ml). La solución de color naranja resultante se agitó con enfriamiento en un baño de hielo mientras se añadía gota a gota una solución de NaNO₂ (276 mg, 4 mmoles) en agua (1,3 ml) durante un minuto. La solución se oscureció y se formó un precipitado. La mezcla se agitó durante 35 minutos adicionales a 0°C y después se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío proporcionando 7-etil-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona (183 mg, 91% de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja.

Etapa 2

- 15 *3-(terc-butiloxicarbonil)-7-etil-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona*

- Una solución de 7-etil-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona (180 mg, 0,89 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (109 mg, 0,89 mmoles) en tetrahydrofurano anhidro (3,6 ml) se colocó en nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente mientras que se añadían mediante jeringa trietilamina (0,125 ml, 0,89 mmoles) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,225 ml, 0,98 mmoles). Después de agitar 30 minutos adicionales a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (150 ml) y HCl acuoso 1 N. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5% (150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío hasta un sólido de color naranja-rosa (288 mg). El producto bruto se purificó mediante una columna Biotage Flash 12 M KP-Sil, eluyendo con hexanos - EtOAc 4:1. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a vacío proporcionando 3-(*terc*-butiloxicarbonil)-7-etil-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona (246 mg, 92% de rendimiento) en forma de sólido de color blanco.

Etapa 3

- 30 *7-etil-2-(3-oxopentil)-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(2H)-ona* y *7-etil-2-(3-oxopentil)-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona*

- Una solución de 3-(*terc*-butiloxicarbonil)-7-etil-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona (246 mg, 0,82 mmoles) en tetrahydrofurano anhidro (2,1 ml) se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 0,024 ml, 0,16 mmoles) y etil vinil cetona (EVK, 0,160 ml, 1,6 mmoles). La solución resultante se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se agitó con calentamiento en un baño de aceite a 60°C. El análisis RMN y CL-EM de una alícuota retirada después de calentar durante 22 horas mostró la presencia de material de partida y dos productos mayoritarios. Después de 22,5 horas a 60°C, la mezcla de reacción se trató con DBU adicional (0,012 ml, 0,08 mmoles) y EVK (0,08 ml, 0,8 mmoles). La mezcla resultante se agitó en nitrógeno y se calentó en un baño de aceite a 60°C durante 16 horas adicionales. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con HCl acuoso 1 N (150 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso al 5% (150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna Biotage 12 M KP-Sil, eluyendo con hexanos - EtOAc (350 ml) 4:1 seguido de hexanos - EtOAc (100 ml) 2:1. Las fracciones más tempranas proporcionaron 7-etil-2-(3-oxopentil)-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(2H)-ona (70 mg, rendimiento del 30%, en forma de un aceite mientras que las fracciones últimas proporcionaron principalmente 7-etil-2-(3-oxopentil)-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona (110 mg, 47% de rendimiento) en forma de un aceite. El producto más tardío contenía aproximadamente 10% del producto isómero 7-etil-1-(3-oxopentil)-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(1H)-ona. Las designaciones estructurales de los tres productos se basan en la analogía con compuestos relacionados y no se confirman definitivamente.

Etapa 4

7-etil-7-(3-oxopentil)-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona

- 55 Una solución de 7-etil-2-(3-oxopentil)-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(2H)-ona (70 mg, 0,25 mmoles) en NaOMe metanólico 0,5 M (0,60 ml, 0,3 mmoles) se trató con etil vinil cetona (EVK, 0,025 ml, 0,25 mmoles). La mezcla resultante se agitó y se calentó en un baño de aceite a 70°C. después de 17 horas, la mezcla de reacción se trató con NaOMe 0,5 M adicional en MeOH (0,05 ml, 0,025 mmoles) y EVK (0,01 ml, 0,1 mmoles), y se continuó el calentamiento durante 4 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc (150 ml) y HCl acuoso 1 N (150 ml), y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso al 5% (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna Biotage Flash 12 M KP-Sil que se eluyó con hexanos - EtOAc 2:1. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a vacío produciendo 7-etil-7-(3-oxopentil)-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona (16 mg, 23%) en forma de un aceite transparente.

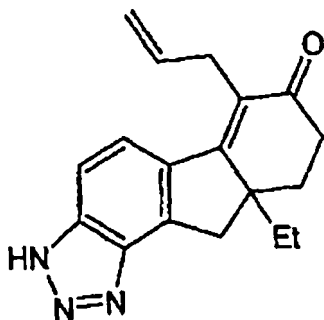
Etapa 5

9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona

Una solución de 7-etil-7-(3-oxopentil)-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona (16 mg, 0,056 mmoles) en ácido acético (0,25 ml) se diluyó con HCl acuoso 6 N (0,25 ml) y la solución resultante se agitó y se calentó en una baño de aceite a 100°C durante una hora. después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y NaHCO₃ acuoso al 5% (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice de 0,1 x 10 x 20 cm, desarrollando con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. La banda visible por UV a R_f 0,11-0,18 se eluyó con MeOH al 5% en CH₂Cl₂ y el eluyente se evaporó a vacío, dejando 9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona (13,7 mg, 92% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. Este material se liofilizó en benceno proporcionando en producto en forma de un sólido, amorfo de color amarillo pálido.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,87 (t, CH₂CH₃), 1,53 y 1,70 (dos m, CH₂CH₃), 2,11 y 2,36 (dos m, 9-CH₂), 2,20 (s, CH₃), 2,59 y 2,68 (dos ddd, 8-CH₂), 3,37 y 3,56 (dos d, 10-CH₂), 7,83 (d, H-4 o H-5), y 7,89 (d, H-5 o H-4); espectro de masas m/z 268,4 (M + 1).

Ejemplo 35

Síntesis de 6-alil-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona

Etapa 1

7-etil-2-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(2H)-ona, 7-etil-3-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona, y 7-etil-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(1H)-ona

Se añadió hidruro de sodio (NaH, 115 mg de una dispersión al 61% en aceite mineral, 2,9 mmoles) a una solución enfriada por hielo de 7-etil-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona (538 mg, 2,67 mmoles) en dimetilformamida anhidra (8 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo mientras se añadía cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (SEM-Cl, 0,54 ml, 3,1 mmoles) durante un minuto. La mezcla resultante se agitó con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. Después de 16,5 horas, se añadieron NaH adicional (13 mg, 0,33 mmoles) y SEM-Cl (0,05 ml, 0,28 mmoles) adicionales a la mezcla y la agitación se continuó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío hasta un aceite de color marrón (1,2 g). El producto bruto se purificó mediante una columna Biotage Flash 40S, eluyendo con hexanos - EtOAc (1000 ml) 4:1. Las fracciones tempranas proporcionaron 7-etil-2-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(2H)-ona (298 mg, 34% de rendimiento), en forma de un aceite de color naranja. Las tracciones tardías proporcionaron una mezcla 58:42 (464 mg, 52% de rendimiento) de 7-etil-3-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona, y 7-etil-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(1H)-ona en forma de un aceite de color amarillo. Las asignaciones estructurales para los tres productos isómeros se basan en la analogía con los compuestos relacionados y no se confirman definitivamente.

Etapa 2

7-etil-7-(3-oxobutil)-3-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona y 7-etil-7-(3-oxobutil)-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(1H)-ona

Una mezcla 58:42 de 7-etil-3-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona, y 7-etil-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(1H)-ona (464 mg, 1,40 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (2,8 ml). La solución se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,042 ml, 0,28 mmoles) y metil vinil cetona (0,230 ml, 2,8 mmoles). La solución

resultante se agitó y se calentó en un baño de aceite a 55°C durante 135 minutos. Después de enfriar, la mezcla resultante se repartió entre EtOAc (250 ml) y HCl acuoso 1 N (200 ml), y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso al 5% (200 ml), agua (200 ml), y salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío proporcionando una mezcla 58:42 (543 mg, 97% de rendimiento de 7-etil-7-(3-oxobutil)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona y 7-etil-7-(3-oxobutil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(1H)-ona en forma de un aceite.

Etapa 3

9a-etil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona y 9a-etil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(1H)-ona

Una mezcla 58:42 (543 mg, 1,35 mmoles) de 7-etil-7-(3-oxobutil)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona y 7-etil-7-(3-oxobutil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(1H)-ona se disolvió en tolueno anhidro (14 ml). La solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno mientras se añadían mediante jeringa pirrolidina (0,120 ml, 1,44 mmoles) y ácido acético (0,080 ml, 1,40 mmoles). La solución resultante se calentó hasta 90°C durante 20 minutos, después se calentó a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 ml) y se lavó con agua (250 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre bre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío hasta un aceite (510 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre una columna Biotage Flash 40S KP-Sil, eluyendo con hexanos - EtOAc (1000 ml) 4:1 seguido de hexanos - EtOAc (300 ml) 2:1. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a vacío proporcionando una mezcla 58:42 (406 mg, 78% de rendimiento) de 9a-etil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona y 9a-etil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(1H)-ona en forma de un aceite.

Etapa 4

6-bromo-9a-etil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona y 6-bromo-9a-etil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(1H)-ona

Una mezcla 58:42 (406 mg, 1,06 mmoles) de 9a-etil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona y 9a-etil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(1H)-ona se disolvió en tetracloruro de carbono (3,1 ml) y la solución se trató con NaHCO₃ sólido (445 mg, 5,3 mmoles). La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se colocó en una atmósfera de nitrógeno, y se agitó mientras que se añadía mediante jeringa bromo (0,055 ml, 1,06 mmoles). Después de agitar durante 10 minutos a 0°C, la mezcla se sonicó durante aproximadamente un minuto para romper un depósito de color naranja gomoso. La mezcla se volvió al baño de enfriamiento y se agitó durante 45 minutos adicionales a 0°C. Se añadió más bromo (0,020 ml, 0,39 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos adicionales. Después la mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ (200 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío hasta un aceite de color amarillo. Este producto se purificó mediante cromatografía sobre una columna Biotage Flash 40S KP-Sil, eluyendo con hexanos - EtOAc (1000 ml) 4:1 seguido de hexanos - EtOAc (300 ml) 2:1 y recogiendo fracciones de 100 ml seguido de fracciones de 25 ml. Se combinaron las fracciones 7-19 y se evaporaron a vacío produciendo una mezcla 77:23 (322 mg, 65% de rendimiento) de 6-bromo-9a-etil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona y 6-bromo-9a-etil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(1H)-ona en forma de un aceite. Las fracciones 32-38 produjeron material de partida (85 mg, 22%) en forma de una mezcla de isómeros.

Etapa 5

6-alil-9a-etil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona y 6-alil-9a-etil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(1H)-ona

Una mezcla 77:23 (93 mg, 0,20 mmoles) 6-bromo-9a-etil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona y 6-bromo-9a-etil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(1H)-ona y dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (28 mg, 0,04 mmoles) se disolvieron en tolueno anhidro (2 ml). La solución se purgó con nitrógeno, se trató con aliltributil estaño (0,130 ml, 0,40 mmoles), se calentó gradualmente hasta 100°C durante 20 minutos, y después de agitó y se calentó a 100°C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y la solución se filtró a través de un lecho de gel de sílice (7,5 ml). La evaporación del filtrado se dejó en aceite que se purificó mediante cromatografía sobre una columna Biotage Flash 12M KP-Sil, usando hexanos - EtOAc 4:1 como disolvente de elución. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a vacío proporcionando una mezcla 4:1 (87 mg) de 6-alil-9a-etil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona y 6-alil-9a-etil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(1H)-ona. El producto se contaminó con cantidades pequeñas de óxido de trifenilfosfina.

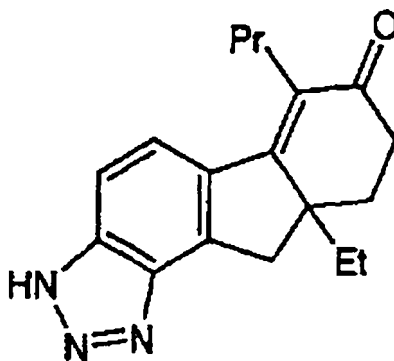
Etapa 6

6-alil-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona

Una mezcla 4:1 (36 mg, 0,085 mmoles) de 6-alil-9a-etil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona y 6-alil-9a-etil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(1H)-ona se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (0,50 ml) y la solución se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (0,10 ml de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 0,1 mmoles). La solución resultante se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas seguido de 16 horas a 50°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y HCl acuoso 1 N (50 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5% (50 ml), agua (50 ml), y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío hasta un aceite de color amarillo (28 mg). El material se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna YMC-Pack ODS (100 x 20 mm de d. i., S-5 µm, 120 Å) y TFA al 0,1% en MeCN acuoso como disolvente de elución. Las fracciones que contenían en producto se evaporaron a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaHCO₃ acuoso al 5% (50 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío hasta una película de color blanco (9 mg). Este material se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice de 0,1 x 10 x 20 cm que se desarrolló tres veces con hexanos - EtOAc 2:1. La banda visible por UV principal se eluyó con EtOAc y el disolvente se evaporó a vacío produciendo 6-alil-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona (4,7 mg, 25% de rendimiento) en forma de un aceite.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,91 (t, CH₂CH₃), 1,61 y 1,77 (dos m, CH₂CH₃), 2,15 y 2,44 (dos m, 9-CH₂), 2,60 y 2,70 (dos ddd, 8-CH₂), 3,10 y 3,59 (dos d, 10-CH₂), 3,26 y 3,59 (dos m, CH₂=CHCH₂), 5,07 (m, CH₂=CHCH₂), 6,04 (m, CH₂=CHCH₂), 7,75 (s a, H-4 o H-5), y 7,82 (d, H-5 o H-4); las señales más amplias a δ 3,59 y 7,75 presumiblemente reflejan la presencia de tautómeros de triazol.

Ejemplo 36

Síntesis de 9a-etil-6-propil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona

Etapa 1

9a-etil-6-propil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona y 9a-etil-6-propil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(1H)-ona

Una mezcla 4:1 (50 mg, 0,12 mmoles) de 6-alil-9a-etil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona y 6-alil-9a-etil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(1H)-ona se disolvió en etanol (1 ml). La solución se trató con paladio al 10% sobre carbono (15 mg), se colocó en una atmósfera de hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice (7,5 ml) y el gel de sílice se habló con EtOAc (50 ml). El filtrado y los lavados se evaporaron a vacío hasta un aceite (45 mg) que se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa de gel GF de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm usando hexanos - EtOAc 4:1 como disolvente de desarrollo. La banda visible por UV a R_f 0,3-0,4 se extrajo con EtOAc y los extractos se concentraron a vacío produciendo una mezcla 4:1 (29 mg, 57% de rendimiento) de 9a-etil-6-propil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona y 9a-etil-6-propil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(1H)-ona en forma de un aceite transparente.

Etapa 2

9a-etil-6-propil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona

Una mezcla 4:1 (29 mg, 0,07 mmoles) de 9a-etil-6-propil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona y 9a-etil-6-propil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(1H)-ona se disolvió en etanol (1 ml). La solución se trató con paladio al 10% sobre carbono (15 mg), se colocó en una atmósfera de hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice (7,5 ml) y el gel de sílice se habló con EtOAc (50 ml). El filtrado y los lavados se evaporaron a vacío hasta un aceite (45 mg) que se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa de gel GF de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm usando hexanos - EtOAc 4:1 como disolvente de desarrollo. La banda visible por UV a R_f 0,3-0,4 se extrajo con EtOAc y los extractos se concentraron a vacío produciendo una mezcla 4:1 (29 mg, 57% de rendimiento) de 9a-etil-6-propil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona y 9a-etil-6-propil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(1H)-ona en forma de un aceite transparente.

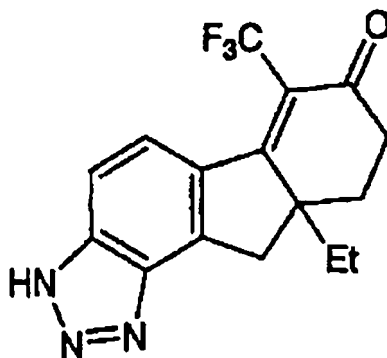
no[1,2-d][1,2,3]triazol-7(1H)-ona se disolvió en metanol (0,50 ml) y la solución se diluyó con HCl acuoso 6 N (0,50 ml). La suspensión lechosa resultante se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se agitó con calentamiento en un baño de aceite a 65°C durante 50 minutos. Después de enfriar, la mezcla reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y NaHCO₃ acuoso al 5% (1 ml) y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío hasta un aceite transparente (25 mg). El análisis de RMN de este material reveló una mezcla 1:1 de materiales de partida y producto.

Una solución de al mezcla bruta en metanol (0,25 ml) y HCl 6 N (0,25 ml) se agitó con calentamiento en un baño de aceite a 80°C durante 40 minutos. El procesamiento como se ha descrito anteriormente produjo un aceite transparente que se purificó mediante cromatografía de fases preparativa (placa de gel GF de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm desarrollada con hexanos - EtOAc 2:1). La banda visible por UV a R_f 0,10-0,26 se extrajo con EtOAc y los extractos se evaporaron a vacío produciendo 9a-etil-6-propil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona (14 mg, 68% de rendimiento en forma de un aceite.

¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 0,86 y 1,02 (dos t, CH₂CH₃ y CH₂CH₂CH₃), 1,46, 1,56 y 1,70 (tres m, CH₂CH₃ y CH₂CH₂CH₃), 2,11 y 2,39 (dos m, 9-CH₂), 2,47 y 2,65 (dos m, 8-CH₂), 2,57 y 2,67 (dos m, CH₂CH₂CH₃), 3,04 y 3,46 (dos d, 10-CH₂), y 7,04 (m, H-4 y H-5); espectro de masas m/z 296,2 (M + 1).

Ejemplo 37

Síntesis de 9a-etil-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona



Etapas 1

9a-etil-6-trifluorometil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona y 9a-etil-6-trifluorometil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(1H)-ona

Yoduro de cobre (I) (37 mg, 0,20 mmoles) y una mezcla (62,3 mg, 0,135 mmoles) de 6-bromo-9a-etil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona y 6-bromo-9a-etil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(1H)-ona se disolvieron en N,N-dimetilformamida anhidra (3,2 ml). La solución se trató con difluoro(fluorosulfonil)acetato de metilo (MFSDA, 0,150 ml, 1,17 mmoles), se colocó en una atmósfera de nitrógeno, se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y después se calentó en un baño de aceite a 70°C durante dos horas. Se añadió MFSDA adicional (0,150 ml, 1,17 mmoles) y la mezcla se calentó a 70°C durante toda una noche (16,5 hrs). Después de enfriar, la mezcla se diluyó con EtOAc (60 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa de gel GF de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con hexanos - EtOAc 2:1. La banda visible por UV principal se eluyó con EtOAc y el eluyente se evaporó a vacío proporcionando una mezcla (32 mg, 55%) de 9a-etil-6-trifluorometil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona y 9a-etil-6-trifluorometil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(1H)-ona en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapas 2

9a-etil-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona

La mezcla del producto de la etapa 1 (32 mg, 0,07 mmoles) se disolvió en MeOH (~ 1 ml) y se trató con HCl 2 N acuoso (~ 1 ml). La suspensión de color blanco resultante se agitó y se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 70 minutos. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso al 5%. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fases preparativa (PLC, placa de gel GF de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm), desarrollando con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. Se retiraron dos bandas visibles por UV y se eluyeron con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. La banda que se mueve más lenta produjo el producto desbloqueado mientras que la banda que se mueve más rápido devolvió material de partida.

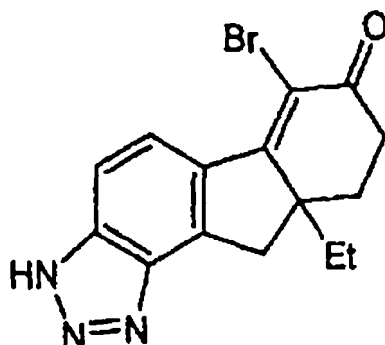
ES 2 265 453 T3

El material de partida recuperado se disolvió en MeOH (~ 1 ml), se trató con HCl acuoso 6 N (~ 1 ml), y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 75 minutos. El procesamiento como antes seguido de PLC produjo solamente el producto desbloqueado. Las dos muestras de producto se combinaron y se liofilizaron en benceno produciendo 9a-etil-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona (18 mg, 80%) en forma de un sólido amorfo.

¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 0,86 (t, CH₂CH₃), 1,45 y 1,65 (dos d c, CH₂CH₃), 2,24 y 2,40 (dos ddd, 9-CH₂), 2,62 (m, 8-CH₂), 3,22 y 3,55 (dos d, 10-CH₂), 3,30 (p, CHD₂OD), 7,78 (d, H-4), y 7,86 (c d, H-5); espectro de masas m/z 322,2 (M + 1), 385,2 (M + Na + MeCN), y 665,2 (2M + 1).

Ejemplo 38

Síntesis de 6-bromo-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona

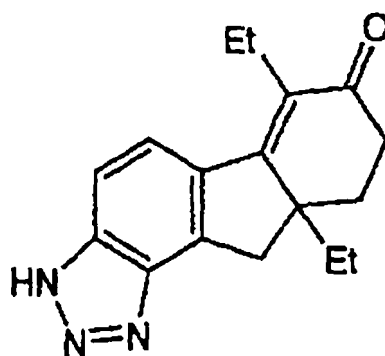


Una mezcla bruta (55 mg, contiene aproximadamente 20 moles % de los precursores 6-protio) de 6-bromo-9a-etil-3-{{[2-trimetilsilil]etoxi}metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona y 6-bromo-9a-etil-1-{{[2-trimetilsilil]etoxi}metil}-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(1H)-ona se disolvió en metanol (0,5 ml) y la solución se diluyó con HCl acuoso 6 N (0,50 ml) proporcionando una suspensión lechosa. La mezcla se agitó y se calentó en un baño de aceite a 80°C. Después de calentar durante 5 minutos, la mezcla se sonicó durante un minuto para solidificar parcialmente un precipitado gomoso no agitable. Después la mezcla se agitó y se calentó en un baño de aceite a 87°C durante 55 minutos. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y NaHCO₃ acuoso al 5% y después de repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (40 ml). La fase acuosa se lavó con salmuera, secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío hasta un aceite (44 mg). Este material se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa de gel GF de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con hexanos - EtOAc 2:1. La banda visible por UV a R_f 0,13-0,20 se extrajo con EtOAc y los extractos se evaporaron a vacío. El residuo se liofilizó en benceno produciendo 6-bromo-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona (21 mg) en forma de un sólido amorfo.

¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 0,88 (t, CH₂CH₃), 1,62 y 1,79 (dos m, CH₂CH₃), 2,22 y 2,42 (dos ddd, 9-CH₂), 2,71 y 2,87 (dos ddd, 8-CH₂), 3,15 y 3,55 (dos d, 10-CH₂), 7,84 (d, H-4 o H-5), y 8,70 (d, H-4 o H-5); espectro de masas m/z 332,3 (M + 1), 334,3 (M + 3), 373,3 (M + 1 + MeCN), y 375,3 (M + 3 + MeCN).

Ejemplo 39

Síntesis de 6,9a-diethyl-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona



ES 2 265 453 T3

Etapa 1

7-etil-7-(3-oxohexil)-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona

Una solución de 7-etil-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona (100 mg, 0,5 mmoles) metóxido de sodio metanólico 0,5 M (1,2 ml, 0,6 mmoles) se trató con propil vinil cetona (PVK, 90% de pureza, 82 mg, 0,75 mmoles). La solución resultante se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se agitó mientras se calentaba en un baño de aceite a 75°C durante 20 horas. Se añadieron NaOMe 0,5 M en MeOH (0,25 ml, 0,125 mmoles) y PVK (aproximadamente 30 mg, 0,28 mmoles) adicionales y la mezcla se agitó a 70°C durante 19 horas adicionales. La mezcla se repartió entre EtOAc (60 ml) y agua (60 ml) que se ajustó hasta pH 4 con HCl 1 N. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío proporcionando 7-etil-7-(3-oxohexil)-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona (183 mg) en forma de un aceite. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2

6,9a-dietil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona

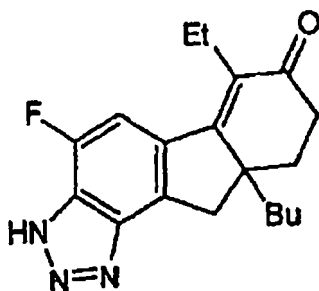
Una solución de 7-etil-7-(3-oxohexil)-7,8-dihidroindeno[4,5-d][1,2,3]triazol-6(3H)-ona bruta (183 mg, aproximadamente 0,5 mmoles) en ácido acético (2 ml) se diluyó con HCl acuoso 6 N (2 ml) y la mezcla resultante se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se agitó mientras se calentaba en un baño de aceite a 100°C durante 3 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaHCO₃ acuoso al 5% (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío hasta un aceite de color rojo. Este material se purificó mediante HPLC sobre una columna YMS-Pack ODS (100 x 20 mm de d. i., S-5 μ m, 120 Å) usando un gradiente de disolvente de 90:10 A:B a 100% de B donde A es TFA al 0,1% en H₂O y B es TFA al 0,1% en MeCN. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a vacío hasta un residuo que se recogió en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con agua (50 ml) que contenía NaHCO₃ al 5% (aproximadamente 1 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío hasta una película de color naranja (55 mg). El análisis de RMN de este material mostró producto y material de partida. La purificación adicional de este material mediante cromatografía preparativa de fases (placa de gel GF de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm), desarrollada con MeOH al 5% en CH₂Cl₂) proporcionó una banda visible por UV principal que proporcionó producto (40 mg) todavía contaminado con material de partida.

La mezcla bruta de antes (36 mg) se disolvió en ácido acético (0,50 ml) y HCl acuoso 6 N (0,50 ml) y la solución se agitó y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 1,5 horas. El procesamiento como se describe más adelante produjo un aceite que se mostró mediante RMN que todavía contiene aproximadamente 5% de material de partida. La reacción se repitió con 0,5 ml de cada uno de HOAc y HCl 6 N, pero esta vez la mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (60 ml) y NaHCO₃ acuoso al 5% (60 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío hasta un aceite (35 mg). El producto fruto se purificó mediante cromatografía preparativa de fases sobre una placa GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm que se desarrolló con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. La banda visible por UV a R_f 0,23-0,34 se extrajo con MeOH al 5% en CH₂Cl₂ y los extractos se evaporaron a vacío produciendo un aceite transparente. El aceite se liofilizó en benceno (2 ml) proporcionando 6,9a-dietil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona (28 mg) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

¹H RMN (CDCl₃ 500 MHz) δ 0,89 (t, 9a-CH₂CH₃), 1,18 (t, 6-CH₂CH₃), 1,56 y 1,70 (dos m, 9a-CH₂CH₃), 2,13 y 2,37 (dos d, 9-CH₂), 2,56 y 2,65 (dos m, 8-CH₂), 2,64 y 2,77 (dos m, 6-CH₂CH₃), 3,08 y 3,55 (dos d, 10-CH₂), 7,80 (s a, H-4 o H-5), y 7,86 (d, H-5 o H-4); las señales más amplias a δ 3,55 y 7,80 presumiblemente reflejan la presencia de tautómeros de triazol; espectro de masas m/z 282,2 (M + 1).

Ejemplo 40

Síntesis de 9a-butil-6-etil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona

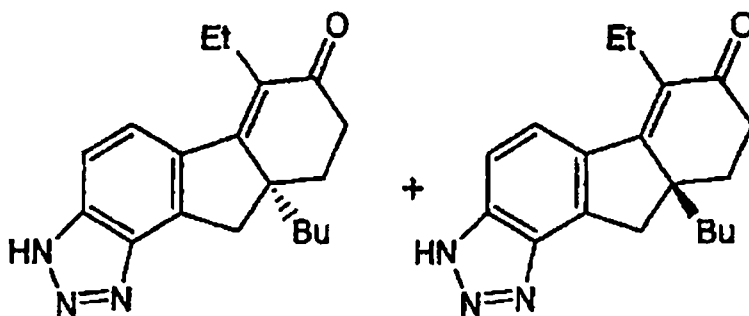


Una solución de 7,8-diamino-9a-butil-4-etil-6-fluoro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (30 mg, 0,095 mmoles) en EtOH (1,25 ml) se trató con agua (0,027 ml, 1,8 mmoles). La solución resultante se purgó con N₂, se enfrió en un baño de hielo, se agitó, y se trató con HCl concentrado (0,095 ml, 1,14 mmoles) seguido de NaNO₂ acuoso 3 M (0,126 ml, 0,38 mmoles) añadido gota a gota durante dos minutos. Después de agitar a 0-5°C durante una hora, la solución se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo (34 mg) se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa de gel GF de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. La banda visible por UV se eluyó con MeOH al 5% en CH₂Cl₂, el eluyente se concentró a vacío, y el residuo se liofilizó en benceno más MeOH produciendo 9a-butil-6-etil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3] triazol-7(3H)-ona (29 mg, 94%) en forma de un sólido amorfo.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,82 (t, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,18 (t, 6-CH₂CH₃), 1,6 -1,31 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,46 y 1,65 (dos m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2,10 y 2,35 (dos ddd, 9-CH₂), 2,58 y 2,67 (dos ddd, 8-CH₂), 2,58 y 2,74 (dos c d, 6-CH₂CH₃), 3,03 y 3,48 (dos d, 10-CH₂), y 7,51 (d, H-5); espectro de masas m/z 382,2 (M + 1), 391,2 (M + Na + MeCN), y 677,3 (2M + Na).

Ejemplo 41

Síntesis de (9aS)-9a-butil-6-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona y (9aR)-9a-butil-6-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona



Etapa 1

5-(acetilamino)-2-butil-1-indanona

Una suspensión de 5-(acetilamino)-1-indanona (1,892 g, 10 mmoles) en EtOH (40 ml) se trató con butiraldehído (1,35 ml, 15 mmoles) y KOH en polvo (87,7%, 128 mg, 2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos proporcionando una solución de color amarillo. La solución se trató con paladio al 10% sobre carbono (190 mg), se colocó en una atmósfera de hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla se trató con más butiraldehído (0,18 ml, 2 mmoles) y se agitó en hidrógeno durante una hora adicional. La mezcla se filtró a través de un lecho de celita para retirar el catalizador que se lavó con EtOH. El filtrado y los lavados se evaporaron a vacío y el residuo se destiló con EtOH (2 x 50 ml). El residuo aceitoso se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (40 ml) que contenía HCl 2 N (10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío produciendo un sólido de color amarillo pálido (2,405 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre una columna de Biotage Flash 40M KP-Sil (4,0 x 15 cm), cargando la muestra como una solución en CH₂Cl₂ y eluyendo la columna con EtOAc - hexanos 1:1 (fracciones de 25 ml). Las fracciones 25-45 se combinaron y se evaporaron a vacío produciendo 5-(acetilamino)-2-butil-1-indanona (1,826 g, 74%) en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 2

5-(acetilamino)-2-butil-(3-oxohexil)-1-indanona y 5-amino-2-butil-(3-oxohexil)-1-indanona

Una solución de 5-(acetilamino)-2-butil-1-indanona (1,805 g, 7,36 mmoles) en MeOH anhidro (14,7 ml) se trató con propil vinil cetona (1,25 ml, 11,09 mmoles) y NaOMe 0,5 M en MeOH (2,94 ml, 1,47 mmoles). La mezcla resultante se agitó en un matraz tapado y se calentó en un baño de aceite a 60°C durante 7 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se trató con HOAc (0,090 ml, 1,57 mmoles) y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La parte orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío produciendo un aceite de color ámbar (2,775 g). La RMN mostró una mezcla 78:22 de 5-(acetilamino)-2-butil-(3-oxohexil)-1-indanona y 5-amino-2-butil-(3-oxohexil)-1-indanona acompañado de varios contaminantes secundarios.

ES 2 265 453 T3

Etapa 3

7-amino-9a-butil-4-etil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

La mezcla de dicetona bruta de la etapa 2 (2,77 g, aproximadamente 7,3 mmoles) se recogió en HOAc (31,5 ml) y se diluyó con HCl 6 N (31,5 ml). La solución resultante se agitó en un matraz tapado y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (200 ml) y se agitó rápidamente mientras se añadía por partes K₂CO₃ (60 g). Se separaron las fases y la parte acuosa se extrajo con más EtOAc (2 x 50 ml). La solución de EtOAc combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío produciendo un aceite de color marrón (2,23 g). El producto bruto se purificó sobre una columna Biotage Flash 40M (4,0 x 15 cm, KP-Sil), cargando la muestra en forma de una solución de CH₂Cl₂ y eluyendo la columna con hexanos - EtOAc 3:1 (fracciones de 25 ml). Las fracciones 23-34 se combinaron y se evaporaron a vacío produciendo 7-amino-9a-butil-4-etil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (1,516 g) en forma de un sólido de color marrón.

Etapa 4

7-amino-6-bromo-9a-butil-4-etil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Una solución de 7-amino-9a-butil-4-etil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (1,510 g, aproximadamente 97% puro 5,33 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (DMF, 22 ml) se colocó en una atmósfera de nitrógeno, se agitó, y se enfrió en un baño de hielo seco-iPrOH que se mantenía a entre -25 y -30°C. Una solución de N-bromosuccinimida (0,977 g, 5,49 mmoles) en DMF se añadió gota a gota durante 8 minutos. La mezcla resultante se agitó a entre -25 y -30°C durante 3 horas, con unas pocas excursiones breves a -20°C. El disolvente de DMF se evaporó a vacío. El residuo en EtOAc (200 ml) se lavó con K₂CO₃ acuoso al 10% (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío produciendo una espuma de color amarillo-marrón (1,958 g). El análisis de RMN reveló una mezcla 84:9:7 de los productos 6-bromo, 8-bromo, y 6,8-dibromo. La mezcla se cristalizó en EtOAc - hexanos caliente. Se recogieron los cristales, se lavaron con hexanos, y se secaron a vacío proporcionando 7-amino-6-bromo-9a-butil-4-etil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (1,158 g, 60%) en forma de un sólido de color oro-marrón pálido.

Etapa 5

7-amino-6-bromo-9a-butil-4-etil-8-nitro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Una solución de 7-amino-6-bromo-9a-butil-4-etil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (725 mg, 2 mmoles) en ácido trifluoroacético (TFA, 4 ml) se trató con 2,3,5,6-tetrabromo-4-metil-4-nitro-2,5-ciclohexadien-1-ona (937 mg, 2 mmoles). La suspensión resultante se sonicó brevemente y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se sonicó periódicamente con el fin de retirar los sólidos del lateral del matraz. Después de 3 horas, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se filtró para retirar los sólidos, que se lavaron con TFA frío y se secaron a vacío. El polvo seco (820 mg) se identificó como 2,3,5,6-tetrabromo-4-metil-fenol mediante espectroscopía de RMN. El filtrado de TFA se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se trató cuidadosamente con K₂CO₃ acuoso al 10% (100 ml). Las fases se separaron y la parte acuosa se extrajo con más CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). La solución en CH₂Cl₂ combinada se lavó con NaHCO₃ (25 ml) y salmuera (25 ml) al 5% (25 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío hasta una espuma de color ámbar oscura. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre una columna Biotage 40S (4,0 x 7,0 cm, KP-Sil), cargando la muestra en forma de una solución en CH₂Cl₂ y eluyendo el producto con hexanos - EtOAc 9:1 (fracciones de 20 ml). Las fracciones 15-28 se combinaron y se evaporaron a vacío produciendo 7-amino-6-bromo-9a-butil-4-etil-8-nitro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (493 mg, 61%) en forma de un sólido de color rojo-naranja.

Etapa 6

7,8-diamino-9a-butil-4-etil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Una solución de 7-amino-6-bromo-9a-butil-4-etil-8-nitro-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (490 mg, 1,20 mmoles) en EtOH (24 ml) y EtOAc (24 ml) se trató con KOAc (177 mg, 1,80 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (70 mg). La mezcla se agitó en un balón de hidrógeno durante 135 minutos. La mezcla se filtró a través de un lecho de celita para retirar el catalizador que se lavó con EtOAc. El filtrado y lavados se evaporaron a vacío. El residuo en EtOAc (50 ml) se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5% (25 ml) y salmuera (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío produciendo 7,8-diamino-9a-butil-4-etil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (344 mg, 96%) en forma de un sólido de color naranja.

Etapa 7

(9aS)-7,8-diamino-9a-butil-4-etil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona y (9aR)-7,8-diamino-9a-butil-4-etil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

La 7,8-diamino-9a-butil-4-etil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona racémica de la etapa 6 se resolvió en sus enantiómeros individuales mediante HPLC quiral sobre una columna Chiracel OJ (2,5 x 37,5 cm). La columna se eluyó con EtOH:heptano 1:3 a un caudal de 10 ml/min. Se prepararon quince inyecciones de muestras de 1 ml de una solución

ES 2 265 453 T3

de 20 mg/ml en EtOH. Los enantiómeros se detectaron mediante UV a 280 y 370 nm. Los enantiómeros A y B tenían tiempos de retención de 15,9 y 18,7 minutos, respectivamente. Todas las fracciones que contenían el enantiómero A se combinaron y se evaporaron a vacío hasta un sólido de color naranja (102 mg, 100% de pureza mediante HPLC quiral analítica). De manera similar, todas las fracciones que contenían el enantiómero B se combinaron y se evaporaron a vacío hasta un sólido de color naranja (106 mg, 97,5% de pureza mediante HPLC quiral analítica).

Etapla 8

(9a*S*)-9a-butil-6-etil-8,9,9a,10-tetrahidro-fluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3*H*)-ona y (9a*R*)-9a-butil-6-etil-8,9,9a,10-tetrahidro-fluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3*H*)-ona

El enantiómero A de la diamina de la etapa 7 (99 mg, 0,0332) se disolvió en EtOH (4,4) y la solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno con enfriamiento en baño de hielo. Se añadieron agua (0,084 ml, 4,67 mmoles) y HCl concentrado (0,340 ml, 4,11 mmoles) seguido de la adición gota a gota de NaNO₂ acuoso 3 M (0,443 ml, 1,33 mmoles) durante 2 minutos. La mezcla resultante se agitó a entre 0 y 5°C durante 40 minutos, y después se repartió entre EtOAc (40 ml) y agua (25 ml). La fase acuosa se extrajo con más EtOAc (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se liofilizó en benceno (4 ml) produciendo el enantiómero a (100 mg, 97%) del producto 9a-butil-6-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno [1,2-d][1,2,3]triazol-7(3*H*) en forma de un sólido amorfo, de color tostado pálido.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,82 (t, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,18 (t, 6-CH₂CH₃), 1,15-1,31 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,45 y 1,65 (dos tm, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2,10 y 2,36 (dos ddd, 9-CH₂), 2,55 y 2,65 (dos ddd, 8-CH₂), 2,61 y 2,75 (dos d c, 6-CH₂CH₃), 3,08 y 3,54 (dos d, 10-CH₂), 7,77 (d, H-4 o H-5), y 7,85 (d, H-5 o H-4); espectro de masas m/z 310,3 (M + 1).

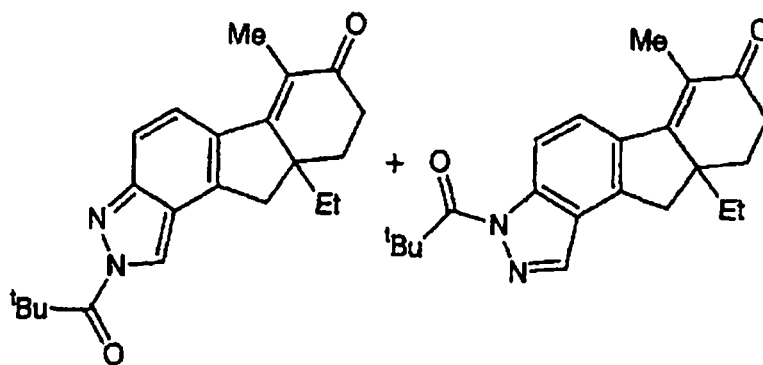
De manera similar, el enantiómero B de la diamina de la etapa 7 (103,4 mg, 0,347) se convirtió en el enantiómero B (102 mg, 95%) del producto 9a-butil-6-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3*H*).

Enantiómero A: [α]_D = -389 ± 5° (c 0,104, CHCl₃, 20°C).

Enantiómero B: [α]_D = +402 ± 4° (c 0,123, CHCl₃, 20°C).

Ejemplo 42

Síntesis de 2-(2,2-dimetilpropanoil)-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1*e*]indazol-7(2*H*)-ona y 3-(2,2-dimetilpropanoil)-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1*e*]indazol-7(3*H*)-ona



Una mezcla de 9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1*e*]indazol-7(3*H*)-ona (30 mg, 0,113 mmoles), 4-(di-metilamino)piridina (21 mg, 0,169 mmoles), cloruro de trimetilacetilo (0,017 ml, 0,138 mmoles), y diclorometano anhidro (0,45 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm, desarrollando con EtOAc al 5% en CH₂Cl₂. El producto se extrajo con EtOAc, los extractos se evaporaron a vacío, y el residuo se liofilizó en benceno (3 ml) produciendo una mezcla 55:45 (25,3 mg) de 2-(2,2-dimetilpropanoil)-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1*e*]indazol-7(2*H*)-ona y 3-(2,2-dimetilpropanoil)-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1*e*]indazol-7(3*H*)-ona en forma de un sólido de color blanco amorfo.

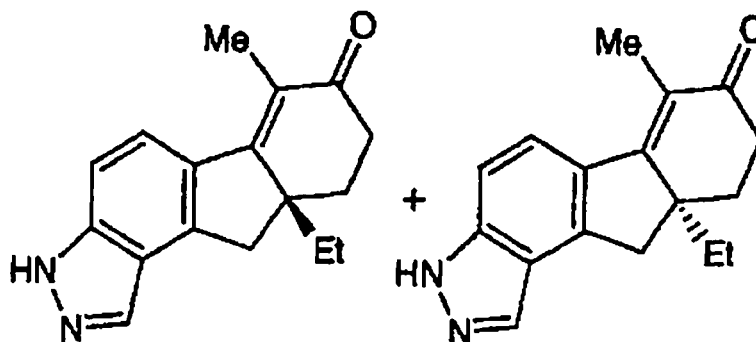
Isómero 2-pivaloílo: ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,86 (t, CH₂CH₃), 1,53 y 1,67 (dos m, CH₂CH₃), 1,63 (s, C (CH₃)₃), 2,05 y 2,31 (dos m, 9-CH₂), 2,16 (s, 6-CH₃), 2,51 y 2,61 (dos m, 8-CH₂), 2,84 y 3,13 (dos d, 10-CH₂), 7,60 (d, H-4 o H-5), 7,78 (d, H-5 o H-4), y 8,78 (s, H-1).

ES 2 265 453 T3

Isómero 3-pivaloílo: ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,87 (t, CH_2CH_3), 1,53 y 1,67 (dos m, CH_2CH_3), 1,58 (s, C $(\text{CH}_3)_3$), 2,08 y 2,34 (dos m, 9- CH_2), 2,17 (s, 6- CH_3), 2,53 y 2,62 (dos m, 8- CH_2), 2,93 y 3,28 (dos d, 10- CH_2), 7,91 (d, H-4 o H-5), 8,14 (s, H-1), y 8,44 (d, H-5 o H-4).

5 Ejemplo 43

Resolución de 9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1e]indazol-7(3H)-ona racémica mediante HPLC quiral

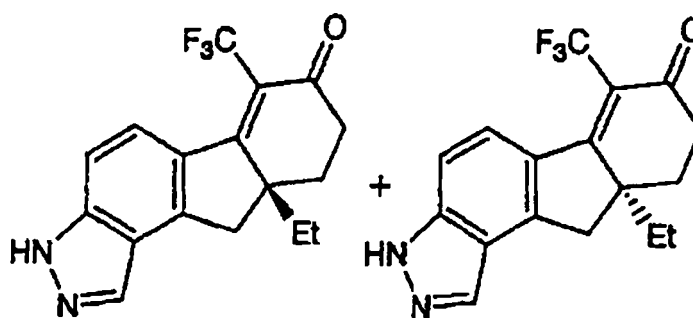


La 9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1e]indazol-7(3H)-ona racémica (120 mg) se disolvió en etanol hasta un volumen final de 2,4 ml. La solución se inyectó en siete partes (0,20, 0,25, 0,30, 0,40, 0,40, 0,40 y 0,55 ml) en una columna Daicel semi-prep ChiralCel OJ (20 x 250 mm) que se eluyó con hexano-etanol 85:15 a un caudal de 5 ml/minuto. Los enantiómeros se detectaron mediante UV a 230 nm. Cada desarrollo se dejó que procediera hasta la completa elución de los dos enantiómeros antes de la siguiente inyección. Las fracciones reunidas del componente que eluía más rápido se evaporaron a vacío y el residuo oleoso se liofilizó en benceno produciendo el enantiómero A (44,1 mg) en forma de un sólido amorfo de color blanco. De manera similar, las fracciones reunidas del componente que eluía más lento se evaporaron a vacío y el residuo oleoso se liofilizó en benceno produciendo el enantiómero B (43,7 mg) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

Enantiómero A: $[\alpha]_D = +468^\circ$ (c 0,515, CHCl_3).
Enantiómero B: $[\alpha]_D = -486^\circ$ (c 0,487, CHCl_3).

Ejemplo 44

Resolución de 9a-etil-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1e]indazol-7(3H)-ona racémica mediante HPLC quiral



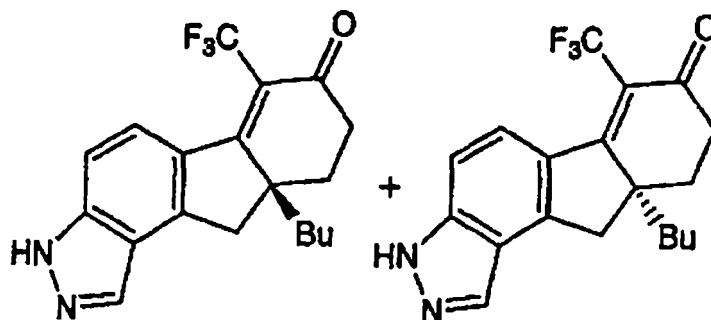
La 9a-etil-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1e]indazol-7(3H)-ona racémica (190 mg) se disolvió en etanol (19 ml). La solución se inyectó en siete partes separadas en una columna Daicel ChiralCel OJ (2,5 x 37,5 cm) que se eluyó con heptano-etanol 85:15 a un caudal de 7 ml/minuto. Los enantiómeros se detectaron mediante UV a 220 y 335 nm. Las fracciones reunidas del componente que eluía más rápido (tiempo de retención aproximadamente 25-32 minutos) de los seis desarrollos separados se evaporaron a vacío y el residuo se liofilizó en benceno produciendo el enantiómero A (74,6 mg) en forma de un sólido amorfo de color blanco. De manera similar, las fracciones reunidas del componente que eluía más lento (tiempo de retención aproximadamente 43-50 minutos) se evaporaron a vacío y el residuo oleoso se liofilizó en benceno produciendo el enantiómero B (60,5 mg) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

ES 2 265 453 T3

En condiciones analíticas (columna de 4,6 x 50 mm ChiralCel OJ 10 micrones, heptano-EtOH 85:15, 1,5 ml/min, UV 220 nm), los enantiómeros A y B tenían tiempo de retención de 1,28 y 1,84 minutos respectivamente.

5 Ejemplo 45

Resolución de 9a-butil-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1e]indazol-7(3H)-ona racémica mediante HPLC quiral

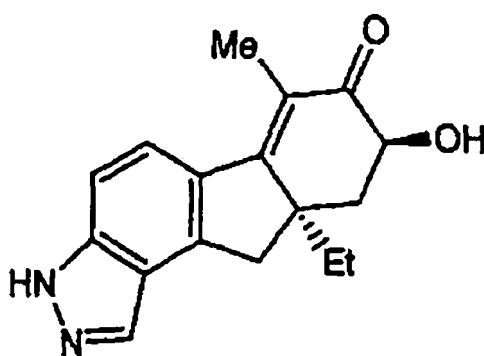


La 9a-butil-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1e]indazol-7(3H)-ona racémica (177 mg) se disolvió en etanol. La solución se inyectó en seis partes separadas en una columna Daicel ChiralCel OJ (2,5 x 37,5 cm) que se eluyó con heptano-etanol 90:10 a un caudal de 7 ml/minuto. Los enantiómeros se detectaron mediante UV a 220 y 335 nm. Las fracciones reunidas del componente que eluía más rápido (tiempo de retención aproximadamente 25-36 minutos) de los seis desarrollos separados se evaporaron a vacío y el residuo se liofilizó en benceno produciendo el enantiómero A (77 mg) en forma de un sólido amorfo de color blanco. De manera similar, las fracciones reunidas del componente que eluía más lento (tiempo de retención aproximadamente 42-54 minutos) se evaporaron a vacío y el residuo se liofilizó en benceno produciendo el enantiómero B (76 mg) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

En condiciones analíticas (columna de 4,6 x 250 mm ChiralCel OJ 5 micrones, heptano-EtOH 90:10, 0,75 ml/min, UV 220 nm), los enantiómeros A y B tenían tiempos de retención de 13,04 y 18,38 minutos, respectivamente.

Ejemplo 46

Síntesis de (rac)-(8S,9aR)-9a-etil-8-hidroxi-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1e]indazol-7(3H)-ona



Etapas 1

9a-etil-6-metil-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(2H)-ona y 9a-etil-6-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Se añade hidruro de sodio (87 mg, de una dispersión al 61% en aceite mineral, 2,2 mmoles) a una solución enfriada por hielo de 9a-etil-6-metil-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (533 mg, 2,0 mmoles) en dimetilformamida anhidra (5 ml). La mezcla se agita en una atmósfera de nitrógeno y se enfría en un baño de hielo mientras se añade cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM-Cl, 0,43 ml, 2,4 mmoles) durante un minuto. La mezcla resultante se agita con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. después de 16,5 horas, la mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y

ES 2 265 453 T3

se evapora a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice 60 EM, eluyendo con hexanos - EtOAc, produciendo 9a-etil-6-metil-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(2H)-ona y 9a-etil-6-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona.

Etapa 2

9a-etil-6-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7-[(trimetilsilil)oxi]-3,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol

Se prepara una solución 0,4 M de diisopropilamidiuro de litio (LDA) en tetrahidrofurano (THF) disolviendo diisopropil amina (0,56 ml, 4 mmoles) en THF anhidro (5 ml), enfriando la solución hasta 0°C, añadiendo butil litio en hexanos o bien 1,6 M (2,5 ml) o 2,5 M (1,6 ml), diluyendo la solución resultante hasta 10,0 ml de volumen total con THF anhidro, y agitando la solución durante al menos 30 minutos a 0°C.

Una solución de 9a-etil-6-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (79 mg, 0,20 mmoles) en THF anhidro (1 ml) se enfría en un baño de hielo y se agita en una atmósfera de nitrógeno mientras se añade LDA 0,4 M en THF (0,75 ml, 0,30 mmoles) mediante jeringa. después de agitar a 0°C durante 30 minutos, la solución se enfría hasta -78°C (baño de hielo seco-acetona) y se trata con clorotrimetilsilano (0,038 ml, 0,30 mmoles). La mezcla resultante se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente, y después se agita a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla se diluye con EtOAc (50 ml) y se agita con NaHCO₃ acuoso al 5% (25 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae con más EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran a vacío produciendo 9a-etil-6-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7-[(trimetilsilil)oxi]-3,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol.

Etapa 3

(rac)-(8S,9aR)-9a-etil-8-hidroxi-6-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Se trata una solución del trimetilsililenoléter bruto de la etapa 2 (aproximadamente 0,2 mmoles) en diclorometano anhidro (2 ml) con bicarbonato de sodio (25 mg, 0,3 mmoles). La mezcla se coloca en una atmósfera de nitrógeno, se agita a temperatura ambiente, y se trata durante dos minutos con tres partes de ácido 3-cloroperoxibenzoico al 96% (3 x 15 mg, 0,25 mmoles), purgando con nitrógeno después de cada adición. Después de agitar durante toda una noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con CH₂Cl₂ (2 ml), se trató con Na₂SO₃ acuoso saturado (2 ml), y se agita a temperatura ambiente durante 25 minutos. La mezcla se reparte entre CH₂Cl₂ (20 ml) y agua (5 ml), y la parte acuosa se vuelve a extraer con más CH₂Cl₂ (5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm usando hexanos - EtOAc 4:1 como el disolvente de desarrollo. El producto de la banda visible por UV se extrae con EtOAc y los extractos se evaporan a vacío produciendo (rac)-(8S,9aR)-9a-etil-8-hidroxi-6-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona.

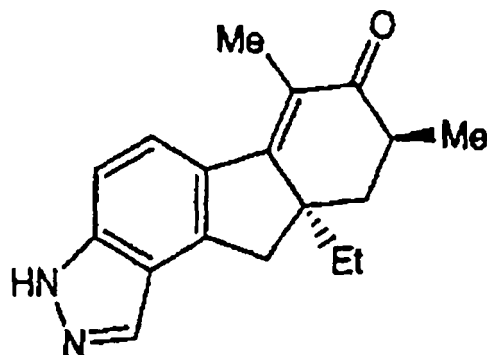
Etapa 4

(rac)-(8S,9aR)-9a-etil-8-hidroxi-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Una solución de (rac)-(8S,9aR)-9a-etil-8-hidroxi-6-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (58 mg, 0,14 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (1,2 ml) se trata con fluoruro de tetrabutilamonio (0,17 ml de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 0,17 mmoles). La solución resultante se coloca en una atmósfera de nitrógeno, se agita, y se calienta en un baño de aceite a 60°C durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se reparte entre EtOAc (50 ml) y HCl acuoso 1 N (50 ml). La fase orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso al 5% (50 ml), agua (50 ml), y salmuera (50 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa Gf de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm usando MeOH al 5% en CH₂Cl₂ como disolvente de desarrollo. El producto de la banda visible por UV se extrae con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ y los extractos se evaporan a vacío dando (rac)-(8S,9aR)-9a-etil-8-hidroxi-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona.

Ejemplo 47

Síntesis de (rac)-(8S,9aS)-9a-etil-6,8-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona



Etapa 1

(rac)-(8S,9aS)-9a-etil-6,8-dimetil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Una solución de 9a-etil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (79 mg, 0,2 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml) se enfría en un baño de hielo y se agita en una atmósfera de nitrógeno mientras se añade mediante jeringa diisopropilamido de litio 0,4 M en tetrahidrofurano (0,6 ml, 0,24 mmoles). Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, la solución se enfría hasta -78°C (baño de hielo seco-acetona) y se trata con yodometano (0,062 ml, 1 mmol). La mezcla resultante se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente, y después se agita a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla se diluye con EtOAc (25 ml) y se agita con NaH₄Cl acuoso saturado (15 ml). Se extrae la fase acuosa con más EtOAc (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con NaHCO₃ al 5%, agua, y salmuera saturada, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm usando hexanos - EtOAc 4:1 como disolvente de desarrollo. La banda del producto visible por UV se extrae con EtOAc y los extractos se evaporan a vacío proporcionando (rac)-(8S,9aS)-9a-etil-6,8-dimetil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona.

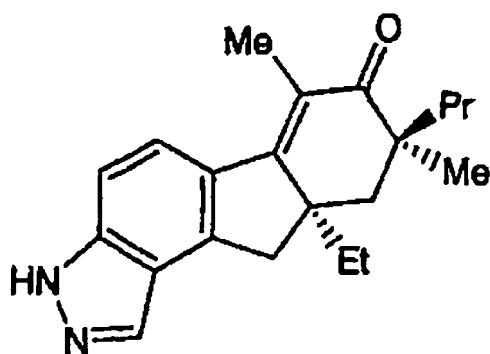
Etapa 2

(rac)-(8S,9aS)-9a-etil-6,8-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Se agita una mezcla de (rac)-(8S,9aS)-9a-etil-6,8-dimetil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (30 mg, 0,073 mmoles), metanol (0,5 ml) y HCl acuoso 6 N (0,5 ml) y se calienta en un baño de aceite a 80°C durante una hora. Después de enfriar, la mezcla se reparte entre EtOAc (20 ml) y NaHCO₃ acuoso al 5% (5 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se evapora a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice de 0,05 x 20 x 20 cm, desarrollando con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. La banda del producto visible por UV se extrae con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ y los extractos se evaporan a vacío proporcionando (rac)-(8S,9aS)-9a-etil-6,8-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona.

Ejemplo 48

Síntesis de (rac)-(8S,9aR)-9a-etil-6,8-dimetil-8-propil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona



Etapa 1

(rac)-(8S,9aR)-9a-etil-6,8-dimetil-8-propil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Una solución de (rac)-(8S,9aR)-9a-etil-6,8-dimetil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (41 mg, 0,2 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (0,5 ml) y se enfría en un baño de hielo y se agita en una atmósfera de nitrógeno mientras se añade mediante jeringa diisopropilamido de litio 0,4 M en tetrahidrofurano (0,3 ml, 0,12 mmoles). Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, la solución se enfría hasta -78°C (baño de hielo seco-acetona) y se trata con 1-yodopropano (0,049 ml, 0,5 mmoles). La mezcla resultante se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente, y después se agita a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla se diluye con EtOAc (10 ml) y se agita con NH₄Cl acuoso saturado (5 ml). Se extrae la fase acuosa con más EtOAc (5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con NaHCO₃ al 5%, agua, y salmuera saturada, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice de 0,1 x 20 x 20 cm usando hexanos - EtOAc 5:1 como disolvente de desarrollo. La banda del producto visible por UV se extrae con EtOAc y los extractos se evaporan a vacío proporcionando (rac)-(8S,9aR)-9a-etil-6,8-dimetil-8-propil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona.

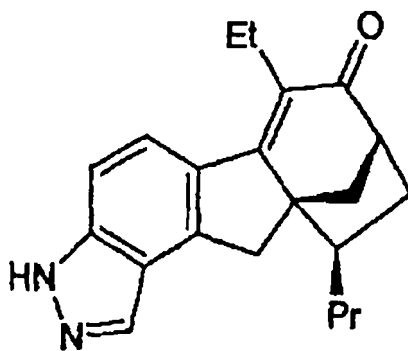
Etapa 2

(rac)-(8S,9aR)-9a-etil-6,8-dimetil-8-propil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Se agita una mezcla de (rac)-(8S,9aR)-9a-etil-6,8-dimetil-8-propil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (21 mg, 0,046 mmoles), metanol (0,3 ml) y HCl acuoso 6 N (0,3 ml) y se calienta en un baño de aceite a 80°C durante una hora. Después de enfriar, la mezcla se reparte entre EtOAc (10 ml) y NaHCO₃ acuoso al 5% (3 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se evapora a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de fases preparativa sobre una placa GF de gel de sílice de 0,05 x 20 x 20 cm, desarrollando con MeOH al 5% en CH₂Cl₂. La banda del producto visible por UV se extrae con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ y los extractos se evaporan a vacío proporcionando (rac)-(8S,9aR)-9a-etil-6,8-dimetil-8-propil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona.

Ejemplo 49

Síntesis de (rac)-(8R,10R,10aS)-6a-etil-10-propil-3,9,10,11-tetrahidro-8,10a-metanoazuleno[2,1e]indazol-7(8H)-ona



Etapa 1

9a-(2-acetoxietil)-7-amino-4-etil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona

Una solución de 5-(acetilamino)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-1-indanona (7 g, 28,3 mmoles) en MeOH (100 ml) se trató con NaOMe (solución 0,5 M en MeOH, 11,3 ml, 5,66 mmoles) y propil vinil cetona (3,33 g, 34 mmoles). La solución resultante se agitó a 60°Cy en una atmósfera de nitrógeno durante 8 horas. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se filtró a través de un lecho de gel de sílice, y el filtrado se evaporó a vacío proporcionando 5-(acetilamino)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-2-(3-oxohexil)-1-indanona.

La dicetona de antes se trató con ácido acético (50 ml) y HCl 6 N (50 ml). La solución resultante se agitó y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 1,5 horas. después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se neutralizó con NaHCO₃, se filtró a través de un lecho de gel de sílice y el producto se retiró por lavado con diclorometano metanol 7:3. El filtrado y los lavados se concentraron a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna Biotage 40M KP-Sil, eluyendo con hexano-acetato de etilo 3:1-1:1. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a vacío proporcionando 9a-(2-acetoxietil)-7-amino-4-etil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (1 g) en forma de un sólido de color amarillo.

ES 2 265 453 T3

Etapa 2

9a-(2-acetoxietil)-6-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

5 Una solución de 9a-(2-acetoxietil)-7-amino-4-etil-8-metil-1,2,9,9a-tetrahidro-3H-fluoren-3-ona (0,36 g, 1,1 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (11 ml) se purgó con N_2 , se enfrió en un baño de hielo seco, y se trató con NOBF_4 (0,129 g, 1,1 mmoles). La mezcla se calentó hasta -10°C durante 40 minutos.

10 La sal de diazonio de antes en CH_2Cl_2 se enfrió hasta -78°C y se trató con KOAc (216 mg, 2,2 mmoles) y dibenzo-18-corona-6 (19,8 mg, 0,055 mmoles). La solución resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice y el producto se retiró por lavado con diclorometano-metanol 9:1. El filtrado se concentró a vacío hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía de fases preparativa (placa GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm desarrollada con CH_2Cl_2 - MeOH 12:1. La banda del producto se eluyó con hexano-acetato de etilo 1:2 y el eluyente se evaporó a vacío proporcionando 9a-(2-acetoxietil)-6-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (223 mg) en forma de una espuma de color naranja.

Etapa 3

6-etil-9a-(2-hidroxietil)-2-(metoximetil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona y *6-etil-9a-(2-hidroxietil)-3-(metoximetil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona*

25 Una solución de 9a-(2-acetoxietil)-6-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (0,041 g, 0,121 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (1 ml) se purgó con N_2 y se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,084 ml, 0,484 mmoles) seguido de clorometil metil éter (0,027 ml, 0,363 mmoles). Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se diluyó con MeOH (1 ml) y se trató con NaOMe (1,5 ml de una solución 0,5 M en MeOH, 0,75 mmoles). Después de agitar 30 minutos, la mezcla se diluyó adicionalmente con CH_2Cl_2 (20 ml), se trató con NH_4Cl saturado (0,5 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró a través de un lecho de gel de sílice, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fases preparativa (placa GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm desarrollada con EtOAc). Las bandas de los productos se eluyeron con EtOAc y los eluyentes se evaporaron a vacío proporcionando 6-etil-9a-(2-hidroxietil)-2-(metoximetil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona y 6-etil-9a-(2-hidroxietil)-3-(metoximetil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (dos regioisómeros, 5 y 16 mg cada uno) en forma de espumas de color amarillo pálido.

Etapa 4

6-etil-3-(metoximetil)-9a-(2-oxoetil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

35 Una solución de 6-etil-9a-(2-hidroxietil)-2-(metoximetil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (0,012 g, 0,035 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (1 ml) se purgó con N_2 y se trató sucesivamente con N-óxido de 4-metilmorfolina (0,0062 ml, 0,053 mmoles), tamices moleculares de 3 A, y perrutenato de tetrapropilamonio (0,0012 mg, 0,0035 mmoles). Después de agitar durante una hora, la mezcla se filtró a través de un lecho de sílice y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fases preparativa (placa GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm desarrollada con hexano-EtOAc 2:3). La banda del producto se eluyó con EtOAc y el eluyente se evaporó a vacío proporcionando 6-etil-3-(metoximetil)-9a-(2-oxoetil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (8 mg) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

Etapa 5

6-etil-9a-(1-formil-3-butenil)-3-(metoximetil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

50 Una solución de 6-etil-3-(metoximetil)-9a-(2-oxoetil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (0,200 g, 0,59 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) a temperatura ambiente se purga con N_2 y se trata con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13,2 mg, 0,059 mmoles), PPh_3 (30 mg, 0,118 mmoles), LiCl (30 mg, 0,71 mmoles), alcohol alílico (0,048 ml, 0,71 mmoles), Et_3B (solución 1,0 M en THF, 1,42 ml, 1,42 mmoles), y Et_3N (0,099 ml, 0,71 mmoles). Después de agitar durante 48 h, la mezcla se filtra a través de un lecho de celita y el filtrado se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de fases preparativa (dos placas GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm desarrolladas con hexano-EtOAc 1:1). La banda del producto se eluye con EtOAc y el eluyente se evapora a vacío proporcionando 6-etil-9a-(1-formil-3-butenil)-3-(metoximetil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona.

Etapa 6

6-etil-9a-[1-(hidroximetil)-3-butenil]-3-(metoximetil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

65 Una solución de 6-etil-9a-(1-formil-3-butenil)-3-(metoximetil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (0,100 g, 0,264 mmoles) en 2-propanol (2 ml) a -78°C se purga con N_2 y se trata con NaBH_4 (10 mg, 0,264 mmoles). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se trata con NH_4Cl saturado (0,5 ml), se seca sobre MgSO_4 , se filtra a través de un lecho de sílice, y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de fases preparativa (placa GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm desarrollada con hexano-EtOAc 1:3). La banda del producto se eluye

con EtOAc y el eluyente se evapora a vacío proporcionando 6-etil-9a-[1-(hidroximetil)-3-butenil]-3-(metoximetil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona.

Etapa 7

6-etil-9a-[1-[(metilsulfonilo)metil]-3-butenil]-3-(metoximetil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona

Una solución de 6-etil-9a-[1-(hidroximetil)-3-butenil]-3-(metoximetil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (0,080 g, 0,21 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (1 ml) se purga con N_2 y se trata con Et_3N (0,058 mg, 0,42 mmoles) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,024 ml, 0,315 mmoles). Después de agitar durante dos horas, la mezcla se purifica mediante cromatografía de fases preparativa (placa GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm desarrollada con hexanos - EtOAc 2:3). La banda del producto se eluye con EtOAc y el eluyente se evapora a vacío proporcionando 6-etil-9a-[1-(metilsulfonilo)metil]-3-butenil]-3-(metoximetil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona.

Etapa 8

(rac)-(8R,10R,10aS)-10-alil-6-etil-3-(metoximetil)-3,9,10,11-tetrahidro-8,10a-metanoazuleno[2,1-e]indazol-7(8H)-ona

Una solución de 6-etil-9a-[1-(metilsulfonilo)metil]-3-butenil]-3-(metoximetil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona (88 mg, 0,20 mmoles) en tolueno (1 ml) se trata con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,020 ml). La mezcla resultante se coloca en una atmósfera de nitrógeno y se agita con calentamiento en un baño de aceite a 90°C durante 6 horas produciendo (rac)-(8R,10R,10aS)-10-alil-6-etil-3-(metoximetil)-3,9,10,11-tetrahidro-8,10a-metanoazuleno[2,1-e]indazol-7(8H)-ona. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se usa como se describe en la siguiente etapa.

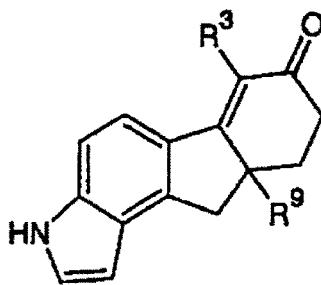
Etapa 9

(rac)-(8R,10R,10aS)-6-etil-10-propil-3,9,10,11-tetrahidro-8,10a-metanoazuleno[2,1-e]indazol-7(8H)-ona

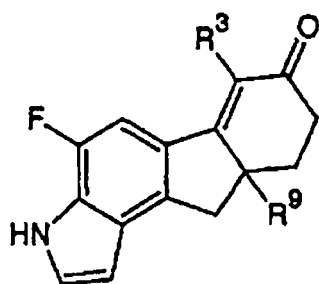
La mezcla de reacción de la etapa 8 se diluye con MeOH (2 ml) y se trata con Pd al 10%/C (10 mg). Después de agitar a temperatura ambiente en hidrógeno durante 20 horas, la mezcla se trata adicionalmente con HCl 2 N (1 ml) y se agita con calentamiento en un baño de aceite a 60°C durante una hora. después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluye con CH_2Cl_2 , se neutraliza con NaHCO_3 , se filtra a través de un lecho de gel de sílice, y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de fases preparativa (placa GF de gel de sílice 0,1 x 20 x 20 cm desarrollada con hexanos - EtOAc 1:1). La banda del producto se eluye con EtOAc y el eluyente se evapora a vacío proporcionando (rac)-(8R,10R,10aS)-6-etil-10-propil-3,9,10,11-tetrahidro-8,10a-metanoazuleno[2,1-e]indazol-7(8H)-ona.

Ejemplos 50-95

Los siguientes ejemplos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos precedentes:



50	$\text{R}^3 = \text{CH}_3$ $\text{R}^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	6-metil-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)-ona
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,81 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,27 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,46 y 1,62 (dos dt, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,07 y 2,30 (dos d, 9- CH_2), 2,16 (s, 6- CH_3), 2,50 y 2,64 (dos d, 8- CH_2), 2,91 y 3,24 (dos d, 10- CH_2), 6,58 (m, H-1), 7,28 (dd, H-2), 7,37 (d, H-4), y 7,63 (d-H-5).		



51	$R^3 = \text{CH}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_3$	9a-etil-4-fluoro-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)-ona
----	---	---

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,87 (t, CH_2CH_3), 1,53 y 1,67 (dos d c, CH_2CH_3), 2,05 y 2,30 (dos d, 9- CH_2), 2,13 (s, 6- CH_3), 2,50 y 2,61 (dos ddd, 8- CH_2), 2,83 y 3,18 (dos d, 10- CH_2), 6,60 (ddd, H-1), 7,30 (dd, H-2), 7,34 (d, H-5), y 8,61 (s a, NH).

52	$R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_3$	6,9a-dietil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)-ona
----	--	---

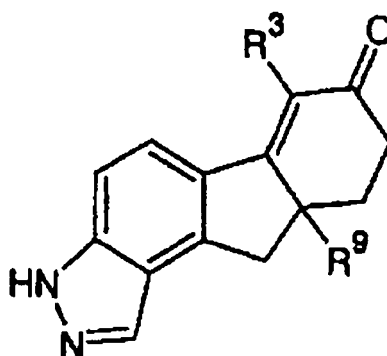
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,85 (t, 9a- CH_2CH_3), 1,15 (t, 6- CH_2CH_3), 1,54 y 1,66 (dos d c, 9a- CH_2CH_3), 2,04 y 2,28 (dos ddd, 9- CH_2), 2,48 y 2,59 (dos ddd, 8- CH_2), 2,56 y 2,70 (dos d c, 6- CH_2CH_3), 2,82 y 3,16 (dos d, 10- CH_2), 6,60 (ddd, H-1), 7,28 (d, H-5), 7,30 (dd, H-2), y 8,78 (s a, NH), espectro de masas m/z 298,2 (M + 1).

53	$R^3 = \text{CH}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	9a-butil-4-fluoro-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)-ona
----	---	--

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,82 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,15 - 1,29 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,43 y 1,63 (dos m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,05 y 2,29 (dos ddd, 9- CH_2), 2,13 (s, 6- CH_3), 2,49 y 2,59 (dos d, 8- CH_2), 2,84 y 3,18 (dos d, 10-

CH₂), 6,60 (ddd, H-1), 7,31 (dd, H-2), 7,33 (d, H-5), y 8,56 (s a, NH).

54	$R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	9a-butil-6-etil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)-ona
¹ H RMN (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 0,82 (t, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,15 (t, 6-CH ₂ CH ₃), 1,17 y 1,31 (m, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,44 y 1,62 (dos m, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 2,03 y 2,28 (dos ddd, 9-CH ₂), 2,47 y 2,60 (dos ddd, 8-CH ₂), 2,56 y 2,69 (dos d c, 6-CH ₂ CH ₃), 2,83 y 3,16 (dos d, 10-CH ₂), 6,60 (ddd, H-1), 7,28 (d, H-5), 7,30 (dd, H-2), y 8,66 (s a, NH).		



55	$R^3 = \text{CH}_3$ $R^9 = \text{CH}_3$	6,9a-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
¹ H RMN (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 1,30 (s, 9a-CH ₃), 2,15 (s, 6-CH ₃), 2,20 (m, 9-CH ₂), 2,58 y 2,73 (dos ddd, 8-CH ₂), 3,12 (AB c, 10-CH ₂), 7,49 (d, H-4), 7,84 (d, H-5) y 8,15 (s a, NH); espectro de masas m/z 253,1 (M + 1).		

56	$R^3 = \text{Br}$ $R^9 = \text{CH}_3$	6-bromo-9a-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,38 (s, 9a- CH_3), 2,22 y 2,30 (dos ddd, 9- CH_2), 2,82 y 2,88 (dos ddd, 8- CH_2), 3,20 (s, 10 - CH_2), 7,52 (d, H-4), 8,15 (s, H-1) y 8,64 (d, H-5); espectro de masas m/z 317,0 (M + 1), 319,0 (M + 3).		

57	$R^3 = \text{H}$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_3$	9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,91 (t, CH_2CH_3), 1,62 y 1,75 (dos m, CH_2CH_3), 2,07 y 2,39 (dos ddd, 9- CH_2), 2,50 y 2,61 (dos ddd, 8- CH_2), 2,94 y 3,33 (dos d, 10 - CH_2), 6,24 (s, H-6), 7,46 (d, H-4), 7,57 (d, H-5) y 8,12 (s, H-1).		

58	$R^3 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_3$	9a-etil-6-isopropil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,82 (t, CH_2CH_3), 1,22 y 1,48 (dos d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,45 y 1,60 (dos m, CH_2CH_3), 2,04 y 2,25 (dos m, 9- CH_2), 2,44 y 2,52 (dos m, 8 - CH_2), 2,96 y 3,23 (dos d, 10 - CH_2), 3,30 (m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7,44 (d, H-4), 7,71 (d, H-5), y 8,12 (s, H-1).		

59	$R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_3$	6-butil-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,86 y 0,96 (dos t, CH_2CH_3 y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,23 - 1,59 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,46 y 1,67 (dos m, CH_2CH_3), 2,05 y 2,31 (dos m, 9- CH_2), 2,45 - 2,73 (m, 8 - CH_2 y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,93 y 3,26 (dos d, 10 - CH_2), 7,46 (d, H-4), 7,72 (d, H-5), y 8,12 (s, H-1).		

60	$R^3 = \text{OCH}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_3$	9a-etil-6-metoxi-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,89 (t, CH_2CH_3), 1,63 (dos m, CH_2CH_3), 2,09 y 2,30 (dos ddd, 9- CH_2), 2,58 y 2,67 (dos ddd, 8- CH_2), 2,97 y 3,30 (dos d, 10- CH_2), 3,78 (s, OCH_3), 7,48 (d, H-4), 8,05 (d, H-5), y 8,11 (s-H-1).		

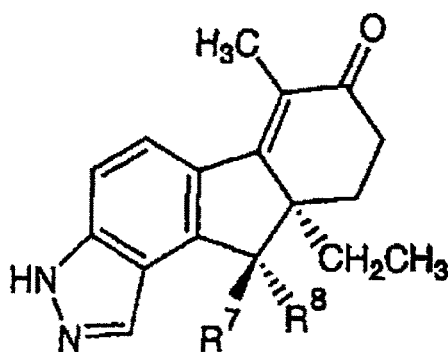
61	$R^3 = \text{CH}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	6-metil-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 0,75 (dos t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,12 y 1,21 (dos m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,33 y 1,56 (dos d t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,02 y 2,21 (dos ddd, 9- CH_2), 2,03 (s, 6- CH_3), 2,34 y 2,57 (dos ddd, 8- CH_2), 2,92 y 3,27 (dos d, 10- CH_2), 7,51 (d, H-4), 7,75 (d, H-5), 8,19 (s, H-1), y 13,34 (s a, NH).		

62	$R^3 = \text{Br}$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	6-bromo-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 0,76 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,10 y 1,21 (dos m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,42 y 1,64 (dos d t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,15 y 2,23 (dos ddd, 9- CH_2), 2,59 y 2,81 (dos ddd, 8- CH_2), 3,05 y 3,36 (dos d, 10- CH_2), 7,58 (d, H-4), 8,27 (s, H-1), 8,45 (d, H-5), y 13,49 (s a, NH).		

63	$R^3 = \text{CN}$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	6-ciano-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 0,78 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,10 y 1,24 (dos m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,39 y 1,69 (dos d t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,14 y 2,26 (dos m, 9- CH_2), 2,47 y 2,69 (dos m, 8- CH_2), 3,05 y 3,44 (dos d, 10- CH_2), 7,69 (d, H-4), 8,15 (d, H-5), y 8,33 (s, H-1).		

64	$R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	9a-butil-6-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 0,82 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,16 (t, 6- CH_2CH_3), 1,18 - 1,31 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,44 y 1,64 (dos m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,02 y 2,32 (dos ddd, 9- CH_2), 2,51 y 2,62 (dos ddd, 8- CH_2), 2,59 y 2,73 (dos d c, 6- CH_2CH_3), 2,96 y 3,28 (dos d, 10- CH_2), 7,51 (d, H-4), 7,79 (d, H-5), y 8,16 (s, H-1); espectro de masas m/z 309,4 (M + 1).		

65	$R^3 = \text{CH}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	9a-(3,3-dimetilbutil)-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,79 (s, $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$), 1,19, 1,27, 1,35 y 1,61 (cuatro d t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,04 y 2,32 (dos ddd, 9- CH_2), 2,16 (s, 6- CH_3), 2,51 y 2,59 (dos ddd, 8- CH_2), 2,92 y 3,25 (dos d, 10- CH_2), 7,47 (d, H-4), 7,83 (d, H-5), y 8,12 (s, H-1).		

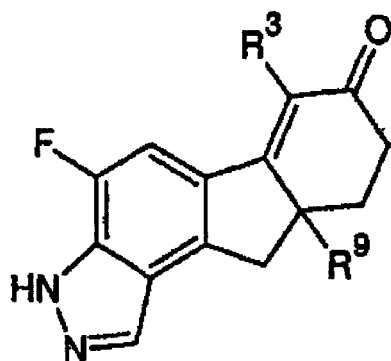


66	$R^7 = \text{OCH}_3$ $R^8 = \text{H}$	(rac)-(9aR,10R)-9a-etil-10-metoxi-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
----	--	--

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,92 (s, CH₂CH₃), 1,35 y 1,75 (dos m, CH₂CH₃), 2,08 y 2,50 (dos ddd, 9-CH₂), 2,17 (s, 6-CH₃), 2,59 y 2,64 (dos ddd, 8-CH₂), 3,54 (s, OCH₃), 4,66 (s-H-10), 7,58 (d, H-4), 7,84 (d, H-5), 8,12 (s, H-1) y 10,37 (s a, NH).

67	$R^7 = \text{NH}_2$ $R^8 = \text{H}$	(rac)-(9aR,10R)-10-amino-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
¹ H RMN (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 0,91 (t, CH ₂ CH ₃), 1,42 y 1,75 (dos m, CH ₂ CH ₃), 2,04 y 2,32 (dos ddd, 9-CH ₂), 2,17 (s, 6-CH ₃), 2,61 y 2,67 (dos ddd, 8-CH ₂), 4,44 (s-H-10), 7,52 (dd, H-4), 7,81 (d, H-5), y 8,27 (s, H-1); espectro de masas m/z 265,1 (M + 1 - NH ₃).		

68	$R^7 = \text{H}$ $R^8 = \text{NH}_2$	(rac)-(9aR,10S)-10-amino-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
¹ H RMN (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 0,53 (t, CH ₂ CH ₃), 1,71 y 1,86 (dos m, CH ₂ CH ₃), 2,12 y 2,29 (dos ddd, 9-CH ₂), 2,16 (s, 6-CH ₃), 2,56 y 2,71 (dos ddd, 8-CH ₂), 4,45 (s-H-10), 7,48 (dd, H-4), 7,75 (d, H-5), y 8,55 (d, H-1).		



69	$R^3 = \text{CH}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_3$	9a-etil-4-fluoro-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,87 (t, CH_2CH_3), 1,53 y 1,68 (dos d c, CH_2CH_3), 2,07 y 2,32 (dos ddd, 9- CH_2), 2,14 (s, 6- CH_3), 2,53 y 2,62 (dos ddd, 8- CH_2), 2,90 y 3,23 (dos d, 10- CH_2), 7,52 (d, H-5), y 8,9 (d, H-1); espectro de masas m/z 285,2 (M + 1), 348,2 (M + Na + MeCN), y 591,2 (2M + 1).		

70	$R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_3$	6,9a-dietil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,86 (t, 9a- CH_2CH_3), 1,15 (t, 6- CH_2CH_3), 1,55 y 1,68 (dos d c, 9a- CH_2CH_3), 2,07 y 2,31 (dos ddd, 9- CH_2), 2,52 y 2,60 (dos ddd, 8- CH_2), 2,55 y 2,70 (dos d c, 6- CH_2CH_3), 2,89 y 3,32 (dos d, 10- CH_2), 7,46 (d, H-5), y 8,19 (d, H-1); espectro de masas m/z 299,2 (M + 1).		

71	$R^3 = \text{Br}$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_3$	6-bromo-9a-etil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,89 (t, CH_2CH_3), 1,53 y 1,75 (dos d c, CH_2CH_3), 2,17 y 2,35 (dos ddd, 9- CH_2), 2,72 - 2,83 (m, 8- CH_2), 2,98 y 3,29 (dos d, 10- CH_2), 8,19 (d, H-1), y 8,38 (d, H-5)		

72	$R^3 = CF_3$ $R^9 = CH_2CH_3$	9a-etil-4-fluoro-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
----	----------------------------------	--

^1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0,86 (t, CH_2CH_3), 1,47 y 1,64 (dos d c, CH_2CH_3), 2,16 y 2,32 (dos ddd, 9- CH_2), 2,53 - 2,67 (m, 8- CH_2), 3,02 y 3,27 (dos d, 10- CH_2), 7,54 (d c, H-5), y 8,18 (d, H-1); espectro de masas m/z 339,1 (M + 1) y 402,0 (M + Na + MeCN).

73	$R^3 = CH_3$ $R^9 = CH_2CH_2CH_2CH_3$	9a-butil-4-fluoro-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
----	--	--

^1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0,82 (t, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,16 - 1,28 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,44 y 1,65 (dos m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2,07 y 2,32 (dos ddd, 9- CH_2), 2,14 (s, 6- CH_3), 2,53 y 2,63 (dos ddd, 8- CH_2), 2,92 y 3,24 (dos d, 10- CH_2), 7,54 (d, H-5), y 8,19 (s, H-1); espectro de masas m/z 312,2 (M + 1), 376,2 (M + Na + MeCN), y 647,3 (2M + Na).

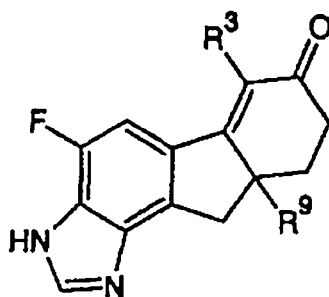
74	$R^3 = Br$ $R^9 = CH_2CH_2CH_2CH_3$	6-bromo-9a-butil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
----	--	--

^1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0,83 (t, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,15 - 1,32 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,54 y 1,71 (dos m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2,16 y 2,34 (dos ddd, 9- CH_2), 2,72 - 2,85 (m, 8- CH_2), 3,00 y 3,30 (dos d, 10- CH_2), 8,22 (s a, H-1), y 8,40 (d, H-5); espectro de masas m/z 377,0 (M + 1), 376,0 (M + 3).

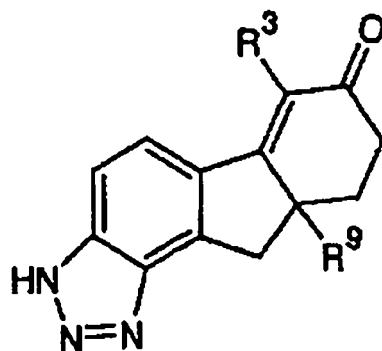
75	$R^3 = CN$	9a-butil-6-ciano-4-fluoro-8,9,9a,10-
----	------------	--------------------------------------

	$R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,85 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,13 - 1,33 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,50 y 1,72 (dos m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,10 y 2,41 (dos ddd, 9- CH_2), 2,67 (dd, 8- CH_2), 2,99 y 3,37 (dos d, 10- CH_2), 8,11 (d, H-5), y 8,24 (s a, H-1); espectro de masas m/z 324,2 (M + 1).		

76	$R^3 = \text{CF}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	9a-butil-4-fluoro-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,81 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,13 - 1,30 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,35 y 1,59 (dos m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,16 y 2,31 (dos ddd, 9- CH_2), 2,24 - 2,67 (m, 8- CH_2), 3,03 y 3,28 (dos d, 10- CH_2), 7,54 (c d, H-5), y 8,19 (d, H-1); espectro de masas m/z 367,2 (M + 1) y 430,2 (M + Na + NaCN).		



77	$R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_3$	6,9a-dietil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahydrofluoreno[1,2-d]imidazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,85 (t, 9- CH_2CH_3), 1,15 (t, 6- CH_2CH_3), 1,53 y 1,66 (dos d c, 9a- CH_2CH_3), 2,06 y 2,31 (dos ddd, 9- CH_2), 2,50 y 2,60 (dos ddd, 8- CH_2), 2,54 y 2,71 (dos d c, 6- CH_2CH_3), 2,90 y 3,35 (dos d, 10- CH_2), 7,43 (d, H-5), y 8,63 (s a, H-2); espectro de masas m/z 299,2 (M + 1), 362,2 (M + Na + MeCN), y 619,3 (2M + 1).		



78	$R^3 = H$ $R^9 = CH_2CH_3$	9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona
^1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0,92 (t, CH_2CH_3), 1,63 y 1,77 (dos m, CH_2CH_3), 2,11 y 2,44 (dos ddd, 9- CH_2), 2,58 y 2,67 (dos ddd, 8- CH_2), 3,09 y 3,61 (dos d, 10- CH_2), 6,37 (s, H-6), 7,65 (d, H-5 o H-4), y 7,79 (s a, H-4 o H-5); espectro de masas m/z 254,2 (M + 1).		

79	$R^3 = CH_2CH_2CH_2CH_3$ $R^9 = CH_2CH_3$	6-butil-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno [1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 0,86 y 0,97 (dos t, CH_2CH_3 y $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,36 - 1,56 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,55 y 1,70 (dos m, CH_2CH_3), 2,11 y 2,38 (dos ddd, 9- CH_2), 2,46 y 2,65 (dos ddd, 8- CH_2), 2,61 y 2,70 (dos m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3,04 y 3,46 (dos d, 10- CH_2), y 7,82 (s, H-4 y H-5); espectro de masas m/z 310,3 (M + 1).		

80	$R^3 = HO-\text{C}_6\text{H}_4-\text{}$ $R^9 = CH_2CH_3$	9a-etil-6-(4-hidroxifenil)-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 0,94 (t, CH_2CH_3), 1,68 y 1,86 (dos m, CH_2CH_3),		

2,27 y 2,48 (dos ddd, 9-CH₂), 2,57 y 2,77 (dos ddd, 8-CH₂), 3,12 y 3,52 (dos dd, 10-CH₂), 6,56 (d, H-4), 6,87 (s a, C₆H₄), y 7,38 (d, H-5); espectro de masas m/z 346,4 (M + 1).

81	$R^3 = \text{Br}$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	6-bromo-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahydrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona
¹ H RMN (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 0,83 (t, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,17 - 1,37 (m, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,56 y 1,71 (dos m, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 2,23 y 2,41 (dos m, 9-CH ₂), 2,68 - 2,93 (m, 8-CH ₂), 3,21 y 3,67 (dos d, 10-CH ₂), 7,84 (d, H-4), y 8,75 (d, H-5); espectro de masas m/z 346,1 (M + 1) y 348,1 (M + 3).		

82	$R^3 = \text{CH}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	6-metil-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahydrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona
¹ H RMN (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 0,81 (t, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,15 - 1,34 (m, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,46 y 1,63 (dos m, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 2,12 y 2,35 (dos m, 9-CH ₂), 2,20 (s, 6-CH ₃), 2,59 y 2,70 (dos m, 8-CH ₂), 3,10 y 3,56 (dos d, 10-CH ₂), 7,82 (d a, H-4 o H-5), 7,90 (d, H-5 o H-4); espectro de masas m/z 282,3 (M + 1).		

83	$R^3 = \text{CH}=\text{CH}_2$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	9a-propil-6-vinil-8,9,9a,10-tetrahydrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona
¹ H RMN (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 0,83 (t, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,18 - 1,37 (m, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,47 y 1,66 (dos m, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 2,15 y 2,36 (dos m, 9-CH ₂),		

2,59 y 2,69 (dos m, 8-CH₂), 3,12 y 3,56 (dos d, 10-CH₂), 5,61 y 5,81 (dos m, CH=CH₂), 6,60 (dd, CH=CH₂), 7,67 (s a, H-4), y 8,03 (d, H-5).

84	$R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	6-etil-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona
¹ H RMN (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 0,82 (t, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,17 (t, 6-CH ₂ CH ₃), 1,23 y 1,30 (dos m, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,46 y 1,62 (dos d t, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 2,11 y 2,36 (dos ddd, 9-CH ₂), 2,54 y 2,65 (dos ddd, 8-CH ₂), 2,60 y 2,75 (dos m, 6-CH ₂ CH ₃), 3,10 y 3,54 (dos d, 10-CH ₂), 7,78 (d, H-4 o H-5), y 7,86 (d, H-5 o H-4); espectro de masas m/z 296,2 (M + 1).		

85	$R^3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	6-alil-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona
¹ H RMN (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 0,83 (t, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,18 - 1,37 (m, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,51 y 1,69 (dos m, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 2,15 y 2,39 (dos m, 9-CH ₂), 2,60 y 2,72 (dos m, 8-CH ₂), 3,12 y 3,59 (dos d, 10-CH ₂), 3,24 y 3,59 (dos m, CH ₂ CH=CH ₂), 5,07 (m, CH=CH ₂), 6,04 (m, CH=CH ₂), 7,76 (d, H-4 o H-5), y 7,82 (d, H-5 o H-4); espectro de masas m/z 308,3 (M + 1).		

86	$R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	6,9a-dipropil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona
¹ H RMN (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 0,82 (t, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,04 (m, 6-CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,16, 1,35, 1,40 - 1,52 y 1,58 - 1,69 (tres m, 9a-CH ₂ CH ₂ CH ₃ y 6-CH ₂ CH ₂ CH ₃), 2,11 y 2,35 (dos ddd, 9-CH ₂), 2,51, 2,59 y 2,61 - 2,74 (dos m, 6-CH ₂ CH ₂ CH ₃ y 8-CH ₂), 3,09 y 3,53 (dos d, 10-CH ₂), 7,77 (d, H-4 o H-5), y 7,80 (d, H-5 o H-4); espectro de masas m/z 310,3 (M + 1).		

ES 2 265 453 T3

87	$R^3 = \text{Br}$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	6-bromo-9a-butil-8,9,9a,10-tetrahydrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,81 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,17 - 1,33 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,54 y 1,74 (dos m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,22 y 2,41 (dos ddd, 9- CH_2), 2,51, 2,79 y 2,91 - 2,74 (m, 8- CH_2), 3,20 y 3,67 (dos d, 10- CH_2), 7,84 (d, H-4), y 8,75 (d, H-5); espectro de masas m/z 360,2 (M + 1) y 362,2 (M + 3).		

88	$R^3 = \text{CH}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	9a-butil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahydrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,80 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,15 - 1,32 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,44 y 1,66 (dos m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,12 y 2,37 (dos m, 9- CH_2), 2,20 (s, 8- CH_3), 2,59 y 2,69 (dos m, 8- CH_2), 3,10 y 3,57 (dos d, 10- CH_2), 7,82 (d, H-4 o H-5), y 7,91 (d, H-5 o H-4).		

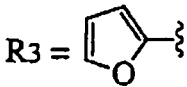
89	$R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	9a-butil-6-etil-8,9,9a,10-tetrahydrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,81 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,18 (t, 6- CH_2CH_2), 1,23 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,44 y 1,65 (dos dt, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,10 y 2,37 (dos ddd, 9- CH_2), 2,57 y 2,67 (dos ddd, 8- CH_3), 2,62 y 2,77 (dos m, 6- CH_2CH_3), 3,09 y 3,56 (dos d, 10- CH_2), 7,81 (d, H-4 o H-5) y 7,85 (d, H-5 o H-4); espectro de masas m/z 310,3 (M + 1).		

90	$R^3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	6-alil-9a-butil-8,9,9a,10-
----	--	----------------------------

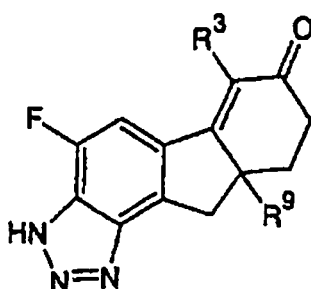
	$R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,81 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,15 - 1,35 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,50 y 1,72 (dos m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,15 y 2,40 (dos ddd, 9- CH_2), 2,61 y 2,72 (dos ddd, 8- CH_2), 3,12 y 3,59 (dos d, 10- CH_2), 3,26 y 3,59 (dos m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,07 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,04 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,78 (d, H-4 o H-5) y 7,82 (d, H-5 o H-4); espectro de masas m/z 322,3 (M + 1).		

91	$R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	9a-butil-6-propil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,80 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,04 (t, 6- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,14 - 1,31, 1,40 - 1,51, y 1,58 - 1,69 (tres m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ y 6- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,10 y 2,35 (dos ddd, 9- CH_2), 2,51 - 2,59 y 2,60 - 2,74 (dos m, 6- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ y 8- CH_2), 3,08 y 3,54 (dos d, 10- CH_2), y 7,79 (s, H-4 y H-5); espectro de masas m/z 324,3 (M + 1).		

92	$R^3 = \text{CF}_3$ $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	9a-butil-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,79 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,13 - 1,27 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,22 y 2,39 (dos ddd, 9- CH_2), 2,60 - 2,73 (m, 8- CH_2), 3,26 y 3,68 (dos d, 10- CH_2), 7,77 (d, H-4), y 7,96 (c d, H-5); espectro de masas m/z 350,1 (M + 1) y 413,1 (M + Na + MeCN).		

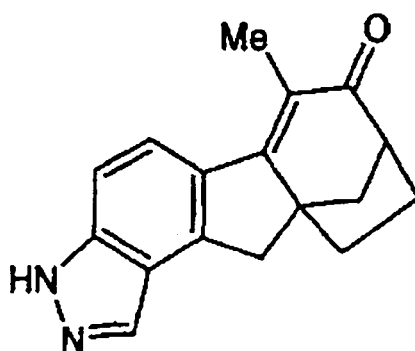
93	$R^3 = $  $R^9 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	9a-butil-6-(2-furil)-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona
----	--	--

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,84 (t, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,15 - 1,36 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,54 y 1,78 (dos m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2,25 y 2,47 (dos ddd, 9-CH₂), 2,68 - 2,75 (dos ddd, 8-CH₂), 3,27 y 3,72 (dos d, 10-CH₂), 4,0 (s a, NH), 6,51 (d, furil, H-3), 6,57 (dd, furilo H-4), 6,74 (d, H-5), 7,50 (s, furilo H-5), y 7,71 (d, H-4); espectro de masas m/z 348,2 (M + 1).



94	R ³ = CH ₂ CH ₃ R ⁹ = CH ₂ CH ₃	6,9a-dietil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)-ona
----	--	--

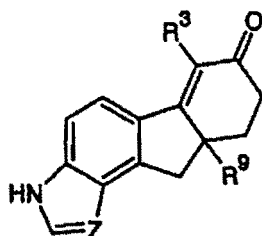
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,88 (t, 9a-CH₂CH₃), 1,17 (t, 6-CH₂CH₃), 1,56, 1,70 (dos d c, 9a-CH₂CH₃), 2,10 y 2,36 (dos ddd, 9-CH), 2,26 y 2,65 (dos ddd, 8-CH₂), 2,57 y 2,73 (dos d c, 6-CH₂CH₃), 3,02 y 3,47 (dos d, 10-CH₂), y 7,52 (d, H-5); espectro de masas m/z 300,2 (M + 1), 363,2 (M + Na + MeCN), y 621,3 (2M + 1).



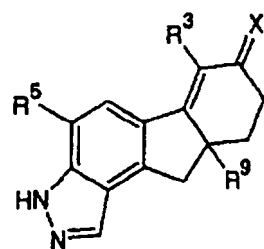
95	6-metil-3,9,10,11-tetrahidro-8,10a-metanoazuleno[2,1-e]indazol-7(8H)-ona
¹ H RMN (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 1,69 y 1,92 (dos ddd, 10-CH ₂), 1,84 y 2,30 (dos m, 9-CH ₂), 1,99 y 2,04 (dos dd, 12-CH ₂), 2,15 (s, 6-CH ₃), 3,12 (dd, H-8), 3,33 y 3,49 (dos d, 11-CH ₂), 7,53 (d, H-4), 7,88 (d, H-5), y 8,19 (s, H-1 espectro de masas m/z 265,2 (M + 1) y 328,2 (M + Na + MeCN)	

Ejemplo 96

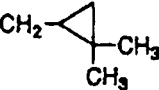
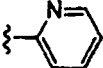
Los siguientes compuestos se preparan usando procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos precedentes



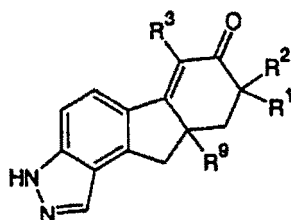
Z	R ³	R ⁹
CH	Br	CH ₂ CH ₃
CH	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
CH	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
CH	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
CH	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
CH	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
CCl	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
N	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
N	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
N	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
N	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
N	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃



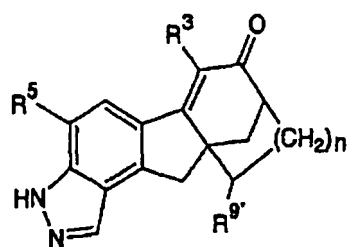
X	R ³	R ⁵	R ⁹
O	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
O	CH ₃	H	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
O	CH ₃	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
O	CH ₃	H	CH=CHCH ₃
O	CH ₃	H	CH=CHCH ₂ CH ₃
O	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH=CHCH ₃
O	Cl	H	CH ₂ CH ₃
O	I	H	CH ₂ CH ₃
O		H	CH ₂ CH ₃
O		H	CH ₂ CH ₃
O		H	CH ₂ CH ₃
O		H	CH ₂ CH ₃
O	CH ₂ -	H	CH ₂ CH ₃
O		H	CH ₂ CH ₃
O		H	CH ₂ CH ₃
O	Cl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
O	Cl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
O	I	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
O		H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

5	O	Br	H	CH ₂ CH ₂ F
	O	Br	H	CH ₂ CHF ₂
	O	Br	H	CH ₂ CF ₃
	O	Br	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F
10	O	Br	H	CH ₂ CH ₂ CF ₃
	O	Br	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃
	O	Br	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃
15	O	Br	H	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CF ₃
	O	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ F
	O	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CF ₃
20	O	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ - 
	O	CF ₃	H	CH ₂ - 
25	O	CF ₃	H	CH ₂ - 
	O	CF ₃	H	CH ₂ - 
30	O	CF ₃	H	CH ₂ CH ₂ - 
35	O	CF ₃	H	CH ₂ - 
	O	CF ₃	H	CH ₂ - 
40	O	CF ₃	H	
	O	CF ₃	H	
45	O	CF ₃	H	
50	O	CH ₃	H	CH ₂ CH=CHCl
	O	CH ₃	H	CH ₂ CH=CHBr
	O	Cl	F	CH ₂ CH ₃
55	O		F	CH ₂ CH ₃

O		F	CH ₂ CH ₃
O	Cl	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
O		F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
O	Br	F	CH ₂ CF ₃
O	Br	F	CH ₂ CH ₂ CF ₃
O	CH ₂ CH ₃	F	CH ₂ - 
O	CF ₃	F	CH ₂ - 
O	CF ₃	F	CH ₂ CH ₂ - 
O	CH ₃	F	CH ₂ CH=CHCl
NOH	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃
NOCH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃
NNH ₂	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃
CH ₂	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃
NOH	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

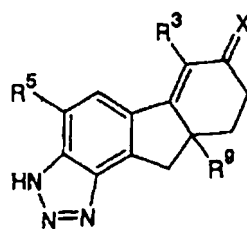


R ¹	R ²	R ³	R ⁹
CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃
CH ₂ CH=CH ₂	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃
OH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃
OH	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

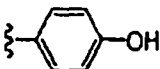
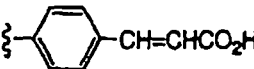
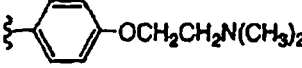
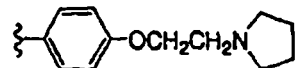
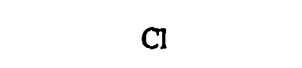
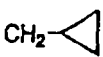
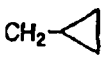


n	R ³	R ⁵	R ⁹
1	Br	H	CH ₃
1	Br	H	CH ₂ CH ₃
1	Br	H	CH ₂ CH=CH ₂
1	Br	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
1	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
1	CF ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
1		H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
1	Cl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
1	CH ₂ CH ₃	H	CH=CH ₂
1	CH ₃	H	CH=CHCl
1	CH ₂ CH ₃	H	CF ₃
1	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ F
1	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CF ₃
1	CF ₃	H	
1	CF ₃	H	CH ₂
1	Br	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃
1	CF ₃	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃
1		F	CH ₂ CH ₂ CH ₃
1	Cl	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃
1	CH ₂ CH ₃	F	CH ₂ CF ₃
1	CF ₃	F	CH ₂
2	Br	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃

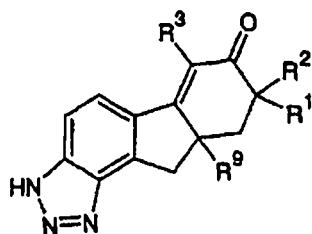
2	CF ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
2		H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
2	Cl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
2	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CF ₃
2	CF ₃	H	CH ₂ - 
2	Br	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃
2	CF ₃	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃
2		F	CH ₂ CH ₂ CH ₃
2	Cl	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃
2	CH ₂ CH ₃	F	CH ₂ CF ₃
2	CF ₃	F	CH ₂ - 



X	R ³	R ⁵	R ⁹
O	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ (CH ₃) ₃
O	CH ₃	H	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
O	CH ₃	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
O	CH ₂ CH ₃	H	CH=CHCH ₂ CH ₃
O	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH=CHCH ₃
O	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂
O	Cl	H	CH ₂ CH ₃
O	I	H	CH ₂ CH ₃
O		H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

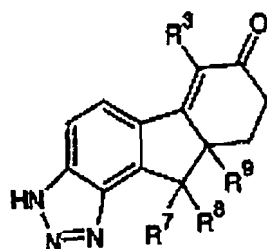
5	O		H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	O		H	CH_2CH_3
10	O		H	CH_2CH_3
	O		H	CH_2CH_3
15	O		H	CH_2CH_3
	O		H	CH_2CH_3
20	O		H	CH_2CH_3
	O		H	CH_2CH_3
25	O		H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	O	Cl	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
30	O	Cl	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	O	I	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	O		H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
35	O	Br	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$
	O	Br	H	CH_2CHF_2
	O	Br	H	CH_2CF_3
40	O	Br	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$
	O	Br	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$
	O	Br	H	$\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$
45	O	Br	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$
	O	Br	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$
50	O	CH_2CH_3	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$
	O	CH_2CH_3	H	CH_2CF_3
	O	CH_2CH_3	H	
55	O	CF_3	H	

O	CF ₃	H	
O	CF ₃	H	
O	CF ₃	H	
O	CF ₃	H	
O	CF ₃	H	
O	CF ₃	H	
O	CF ₃	H	
O	CF ₃	H	
O	CH ₃	H	CH ₂ CH=CHCl
O	CH ₃	H	CH ₂ CH=CHBr
NOH	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
NOCH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃

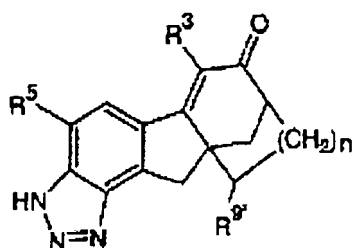


R ¹	R ²	R ³	R ⁹
OH	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃
CH ₃	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃
CH ₂ CH=CH ₂	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃

OH CH ₂ CH ₂ CH ₃ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₃ CH ₃ H	CH ₃ CH ₃ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃ CH ₂ CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
---	---	---	---



R ³	R ⁷	R ⁸	R ⁹
CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃
CH ₃	=O		CH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₃	=O		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃



n	R ³	R ⁵	R ^{9'}
1	Br	H	CH ₃
1	Br	H	CH ₂ CH ₃
1	Br	H	CH ₂ CH=CH ₂
1	Br	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
1	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
1	CF ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃

1		H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
1	Cl	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
1	CH_2CH_3	H	$\text{CH}=\text{CH}_2$
1	CH_3	H	$\text{CH}=\text{CHCl}$
1	CH_2CH_3	H	CF_3
1	CH_2CH_3	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$
1	CH_2CH_3	H	CH_2CF_3
1	CF_3	H	
1	CF_3	H	
2	Br	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
2	CF_3	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
2		H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
2	Cl	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
2	CH_2CH_3	H	CH_2CF_3
2	CF_3	H	

Ensayo de unión a receptores de estrógenos

Los ensayos de unión de ligandos de receptores de estrógeno se diseñan como ensayos de proximidad de centelleo empleando el uso de estradiol tritiado y receptores de estrógenos expresados recombinantes. Las proteínas ER- α y ER- β humanas recombinantes de longitud completa se producen en sistema de expresión de vaculovirus. Los extractos ER- α y ER- β se diluyen 1:400 en solución salina tamponada con fosfato que contenía α -monotiolglicerol 6 mM. Alícuotas de 200 μl de la preparación del receptor diluida se añaden a cada pocillo de una Flashplate de 96 pocillos. Las placas se cubren con Scran Wrap y se incuban a 4°C durante toda una noche.

A la siguiente mañana, una alícuota de 20 μl de solución salina tamponada con fosfato que contenía albúmina sérica bovina al 10% se añade a cada pocillo de la placa de 96 pocillos y se deja incuban a 4°C durante dos horas. Después las placas se lavan con 200 μl de tampón que contenía tris 20 mM (pH 7,2), EDTA 1 mM, glicerol al 10%, KCl 50 mM, y α -monotiolglicerol 6 mM. Para establecer el ensayo en estas placas revestidas de receptor, se añaden 178 μl del mismo tampón a cada placa de 96 pocillos. Después se añaden 20 μl de una solución 10 nM de ^3H -estradiol a cada pocillo de la placa.

Los compuestos de ensayo se evalúan en un intervalo de concentraciones entre 0,1 nM y 1000 nM. Las soluciones madre del compuesto de ensayo se deben preparar en DMSO al 100% a 100 X la concentración final deseada para probar en el ensayo, la cantidad de DMSO en los pocillos de ensayo de la placa de 96 pocillos no debe exceder del 1%. La adición final a la placa de ensayo es una alícuota de 2 μl del compuesto de ensayo que se ha que se han preparado en DMSO al 100%. Se sellan las placas y se les permite equilibrar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se cuentan las placas en un contador de centelleo equipado para contar las placas de 96 pocillos.

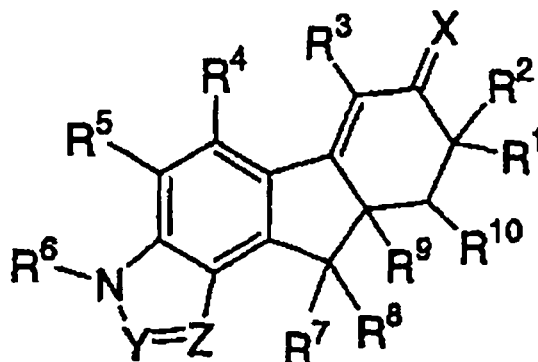
Los compuestos de los ejemplos 1-40 muestran afinidades de unión a subtipo α del receptor de estrógeno en el intervalo de $\text{CI}_{50} = 36 \rightarrow 10000 \text{ nm}$, y al subtipo β del receptor de estrógeno en el intervalo de $\text{CI}_{50} = 1,4-283 \text{ nm}$.

Composición farmacéutica

Como una realización específica de esta invención, 25 mg de tetrahydrofluorenona del ejemplo 6, se formula con lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gelatina dura de tamaño 0.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en la que X se selecciona entre el grupo constituido por: O, N-OR^a, N-NR^aR^b y alquilideno C₁₋₆, estando dicho grupo alquilideno no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre hidroxilo, amino, O(alquilo C₁₋₄), NH (alquilo C₁₋₄), o N(alquilo C₁₋₄)₂;

Y se selecciona entre el grupo constituido por N y CR^e;

Z se selecciona entre el grupo constituido por N y CR^f;

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆, estando dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo o bien no sustituidos o sustituidos con un grupo seleccionado entre OR^c, SR^c, NR^bR^c, C(=O)R^c, C(=O)CH₂OH, bromo, 1-3 cloro, 1-5 fluoro, o fenilo, pudiendo estar dicho grupo fenilo o bien no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₄, OH y O(alquilo C₁₋₄);

R² se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, yodo, O(C=O)R^c, C(=O)R^c, CO₂R^c, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆, estando dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo o bien no sustituidos o sustituidos con un grupo seleccionado entre OR^c, SR^c, NR^bR^c, C(=O)R^c, C(=O)CH₂OH, o fenilo, pudiendo estar dicho grupo fenilo o bien no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₄, OH y O(alquilo C₁₋₄);

o R¹ y R², cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo;

o R¹ y R², cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₇ o anillo heterocicloalquilo 3-7, estando dicho anillo o bien no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₄, OH y O(alquilo C₁₋₄) y oxo;

o R¹ y R², cuando se toman juntos, forman un grupo alquilideno C₁₋₆, estando dicho grupo alquilideno o bien no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo constituido por hidroxilo, O(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, y fenilo, pudiendo estar dicho grupo fenilo o bien no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₄, OH, O(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alquilo C₁₋₄)₂, halo, CN, NO₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), C(O)H, y C(O)(alquilo C₁₋₄);

R³ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, NR^aR^c, OR^a, S(O)R^a, SO₂R^a, SR^a, C(=O)R^a, CO₂R^c, CONR^aR^c, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo, estando dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo o bien no sustituidos o sustituidos independientemente con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados entre fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, OR^a, NR^aR^c, O(C=O)R^a, O(C=O)NR^aR^c, NR^a(C=O)R^c, NR^a(C=O)OR^c, C(=O)R^a, CO₂R^a, CONR^aR^c, CSNR^aR^c, SR^a, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^aR^c, LR^d, y MLR^d;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, amino, metilo, CF₃, fluoro, cloro, y bromo;

R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, (C=O)R^a, (C=O)OR^a, y SO₂R^a;

ES 2 265 453 T3

- R^7 y R^8 se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, O(alquilo C_{1-6}), azido, amino, NH(alquilo C_{1-4}), y N(alquilo C_{1-4})₂;
- 5 o R^7 y R^8 , cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3-5 miembros;
- o R^7 y R^8 , cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo;
- 10 o R^7 y R^8 , cuando se toman juntos, forman un grupo alquilideno C_{1-6} , estando dicho grupo alquilideno o bien no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre ciano, C(=O)H, C(=O)(alquilo C_{1-4}), o C(=O)O alquilo C_{1-4} ;
- R^9 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo, pudiendo estar dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre bromo, yodo, OR^b, SR^b, C(=O)R^b, 1-3 cloro, o 1-5 fluoro;
- 15 o R^9 y R^1 , cuando se toman juntos con los tres átomos de carbono intermedios a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o cicloalquenilo de 5-6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente entre oxo, hidroxilo, fluoro, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilidenilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilalquilo, fenilo, o fenilalquilo, pudiendo estar dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilidenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, y fenilalquilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre cloro, bromo, yodo, OR^b, SR^b, alquilo C_{1-3} , C(=O)R^b, o 1-5 fluoro;
- 20 o R^9 y R^8 , cuando se toman juntos con los dos átomos de carbono intermedios a los que están unidos, forman un anillo ciclopropilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilalquilo, fenilo, o fenilalquilo, pudiendo estar dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, y fenilalquilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre cloro, bromo, yodo, OR^b, SR^b, alquilo C_{1-3} , C(=O)R^b, o 1-5 fluoro;
- 25 R^{10} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} y alquenilo C_{2-10} ;
- R^a se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-10} , y fenilo, pudiendo estar dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre hidroxilo, amino, O(alquilo C_{1-4}), NH (alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})₂, fenilo, o 1-5 fluoro, y
- 30 pudiendo estar dichos grupos fenilo o bien no sustituidos o sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C_{1-4} , OH, O(alquilo C_{1-4}), NH₂, NH (alquilo C_{1-4}), NH (alquilo C_{1-4})₂, halo, CN, NO₂, CO₂H, CO₂(alquilo C_{1-4}), C(O)H, y C(O)(alquilo C_{1-4});
- 35 R^b se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-10} , bencilo y fenilo
- pudiendo estar dicho grupo fenilo no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C_{1-4} , OH, O(alquilo C_{1-4}), NH₂, NH (alquilo C_{1-4}), NH (alquilo C_{1-4})₂, halo, CN, NO₂, CO₂H, CO₂(alquilo C_{1-4}), C(O)H, y C(O)(alquilo C_{1-4});
- 40 R^c se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-10} y fenilo, pudiendo estar dicho grupo fenilo no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C_{1-4} , OH, O(alquilo C_{1-4}), NH₂, NH (alquilo C_{1-4}), NH (alquilo C_{1-4})₂, halo, CN, NO₂, CO₂H, CO₂(alquilo C_{1-4}), C(O)H, y C(O)(alquilo C_{1-4});
- 45 o R^a y R^c , bien en el mismo átomo o no, se pueden tomar juntos con cualesquiera átomos unidos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros;
- 50 R^d se selecciona entre el grupo constituido por NR^bR^c, OR^a, CO₂R^a, O(C=O)R^a, CN, NR^c(C=O)R^b, CONR^aR^c, SO₂NR^aR^c, y un anillo N-heterocicloalquilo de 4-7 miembros que puede estar opcionalmente interrumpido por O; S, NR^c o C=O;
- R^e se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , CF₃, halo, O(alquilo C_{1-4}), NH₂, NH (alquilo C_{1-4}), y N (alquilo C_{1-4})₂;
- 60 R^f se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , CF₃, halo, O(alquilo C_{1-4}), NO₂, NH₂, NH (alquilo C_{1-4}), y N (alquilo C_{1-4})₂;
- 65 L se selecciona entre el grupo constituido por CR^bR^c, alquilenilo C_{2-6} y alquenilenilo C_{2-6} , pudiendo estar dichos grupos alquilenilo y alquenilenilo opcionalmente interrumpidos por O, S, o NR^c;
- M se selecciona entre el grupo constituido por O, S, NR^c, C=O, O(C=O), (C=O)O, NR^c(C=O) o (C=O)NR^c;

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

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

X se selecciona entre el grupo constituido por: O y N-OR^a;

Y se selecciona entre el grupo constituido por N y CH;

Z se selecciona entre el grupo constituido por N y CR^f;

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆, estando dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo o bien no sustituidos o sustituidos con un grupo seleccionado entre OR^c o C(=O)R^c;

R² se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, yodo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆, estando dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo o bien no sustituidos o sustituidos con un grupo seleccionado entre OR^c o C(=O)R^c;

R³ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, arilo y heteroarilo, estando dichos grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo o bien no sustituidos o sustituidos independientemente con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados entre fluoro, cloro, bromo, ciano, OR^a, NR^aR^c, C(=O)R^a, CO₂R^a, CONR^aR^c, SR^a, NR^a(C=O)R^c, LR^d, y MLR^d;

R⁴ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, metilo, fluoro y cloro;

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, fluoro y cloro;

R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, (C=O)R^a y C(=O)OR^a;

R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

o R⁷ y R⁸, cuando se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo;

R⁹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquilalquilo, pudiendo estar dichos grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre cloro, OR^b, SR^b o 1-5 fluoro;

o R⁹ y R¹, cuando se toman juntos con los tres átomos de carbono intermedios a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 5-6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y cicloalquilalquilo C₃₋₆, pudiendo dichos grupos alquilo, alquenilo y cicloalquilalquilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre cloro, OR^b, SR^b, o 1-5 fluoro;

R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₁₀;

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que

X se selecciona entre el grupo constituido por: O y N-OH, N-OCH₃;

Y se selecciona entre el grupo constituido por N y CH;

Z se selecciona entre el grupo constituido por N, CH, CF y CCl;

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₃;

R² se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, yodo y alquilo C₁₋₃;

R³ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇ y arilo, estando dichos grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo y arilo o bien no sustituidos o sustituidos independientemente con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados entre fluoro, OR^a, NR^aR^c, LR^d, y MLR^d;

R⁴ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo y fluoro;

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y fluoro;

ES 2 265 453 T3

R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y C(=O)OR^a;

R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R⁹ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquilalquilo;

R¹⁰ es hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que X es O y Z se selecciona entre el grupo constituido por N y CH, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo constituido por:

9a-etil-1,6-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)ona;

9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)ona;

1-cloro-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)ona;

9a-etil-6-metil-1-nitro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)ona;

6-acetil-9a-butil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)ona;

6-metil-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)ona;

9a-etil-4-fluoro-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)ona;

6,9a-dietil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)ona;

9a-butil-4-fluoro-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)ona;

9a-butil-6-etil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indol-7(3H)ona;

6,9a-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;

6-bromo-9a-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;

9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;

9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;

6-bromo-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;

9a-etil-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;

sal clorhidrato de 9a-etil-6-{4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil}-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;

9a-etil-6-(4-hidroxifenil)-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;

9a-etil-6-vinil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;

6,9a-dietil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;

6-alil-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;

9a-etil-6-isopropil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;

6-butil-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;

6-ciclopentil-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;

6-ciano-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;

ES 2 265 453 T3

- 9a-etil-6-metoxi-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 1-cloro-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 5 1-bromo-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 9a-etil-6-metil-9,9a-dihidroindeno[2,1-e]indazol-7,10(3H,8H)diona;
- 10-cloro-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 10 10-azido-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 6-bromo-9a-etil-9,9a-dihidroindeno[2,1-e]indazol-7,10(3H,8H)diona;
- 15 10-amino-9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 9a-etil-10-metoxi-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 9a-etil-6,10-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 20 9a-etil-4-fluoro-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 6,9a-dietil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 25 6-bromo-9a-etil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 9a-etil-4-fluoro-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 6-metil-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 30 6-bromo-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 6-ciano-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 35 oxima de 6-metil-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 9a-butil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 6-bromo-9a-butil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 40 9a-butil-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 9a-butil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 45 9a-butil-6-etil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 9a-(3,3-dimetilbutil)-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 9a-butil-6-etil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 50 6-acetil-9a-butil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 9a-butil-4-fluoro-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 55 6-bromo-9a-butil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 9a-butil-6-ciano-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 9a-butil-4-fluoro-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidroindeno[2,1-e]indazol-7(3H)ona;
- 60 6-metil-3,9,10,11-tetrahidro-8,10a -metanoazuleno[2,1-e]indazol-7(8H)ona;
- 6-etil-3,9,10,11-tetrahidro-8,10a -metanoazuleno[2,1-e]indazol-7(8H)ona;
- 65 9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d]imidazol-7(3H)ona;
- 6-bromo-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d]imidazol-7(3H)ona;

ES 2 265 453 T3

6,9a-dietil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d]imidazol-7(3H)ona;

9a-butil-6-etil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d]imidazol-7(3H)ona;

9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

9a-etil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

6-alil-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

9a-etil-6-propil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

9a-etil-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

6-bromo-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

6,9a-dietil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

6-butil-9a-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

9a-etil-6-(4-hidroxifenil)-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

6-bromo-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

6-metil-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

9a-propil-6-vinil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

6-etil-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

6-alil-9a-propil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

6,9a-dipropil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

6-bromo-9a-butil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

9a-butil-6-metil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

9a-butil-6-etil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

6-alil-9a-butil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

9a-butil-6-propil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

9a-butil-6-trifluorometil-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

9a-butil-6-(2-furil)-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

6,9a-dietil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

9a-butil-6-etil-4-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidrofluoreno[1,2-d][1,2,3]triazol-7(3H)ona;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Una composición farmacéutica preparada mediante la combinación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende la combinación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para provocar un efecto modulador de los receptores de estrógenos en un mamífero en necesidad del mismo.

10. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir sofocos en un mamífero en necesidad del mismo.